

# Konzentrationen freier Aminosäuren im Plasma im Verlauf des Kindesalters

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Medizin dem Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Ernst Schumacher

aus Wiesbaden

1972

Marburg 1971



# Konzentrationen freier Aminosäuren im Plasma im Verlauf des Kindesalters

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Medizin dem Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Ernst Schumacher

aus Wiesbaden

Marburg 1971



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Universität Marburg am 22. Februar 1972  
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Humanmedizin

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. F. Linneweh

Correferent: Prof. Dr. med. C. E. Sekeris

Meinen Eltern  
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                 | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung                                                                   | 1     |
| 1. Bedeutung der Aminosäuren in der Pädiatrie                                   | 1     |
| 2. Bisherige Methoden der Aminosäurebestimmung                                  | 2     |
| II. Methodik                                                                    | 7     |
| 1. Prinzip                                                                      | 7     |
| 2. Vorbereitung des Untersuchungsmaterials                                      | 8     |
| 3. Reagenzien                                                                   | 9     |
| a) Elutionsmittel                                                               | 9     |
| b) Ninhydrinreagenz                                                             | 10    |
| c) Ionenaustauscher                                                             | 10    |
| 4. Vorgehen bei der Analyse                                                     | 11    |
| 5. Identifizierung und Auswertung der Aminosäuren                               | 12    |
| III. Probanden                                                                  | 13    |
| IV. Ergebnisse                                                                  | 14    |
| 1. Eichchromatogramm                                                            | 14    |
| 2. Konzentrationsspektren der Reif- und Frühgeborenen                           |       |
| 3. Verlaufskurven der einzelnen Aminosäuren                                     |       |
| 4. Zusammenstellung von Aminosäuregruppen mit<br>gleichem Verlauf               |       |
| V. Diskussion                                                                   | 20    |
| 1. Methodik                                                                     | 20    |
| 2. Vergleich mit Befunden und Ergebnissen der<br>Literatur                      | 21    |
| 3. Interpretationsversuch nach stoffwechselphysiolo-<br>gischen Gesichtspunkten | 27    |
| VI. Zusammenfassung                                                             | 33    |
| VII. Literaturverzeichnis                                                       | 35    |
| VIII. Anhang                                                                    | 48    |



## I. EINLEITUNG

### 1. Bedeutung der Aminosäuren in der Pädiatrie

Die stetig zunehmende Zahl diagnostizierbarer, angeborener Aminosäure-Stoffwechselstörungen weist auf die besondere Bedeutung der Aminosäuren für die Pädiatrie hin. Die Erkennung dieser Stoffwechselanomalien (65) gelingt z. T. in der Neugeborenenzeit durch die Bestimmung der Aminosäurekonzentration in Plasma und Urin. Wegen der Gefahr vielfältiger Organschädigungen, insbesondere irreversibler Mentaldefekte, bedarf es einer frühzeitigen Abklärung, einer klinisch-biochemischen Überwachung und der entsprechenden Therapie.

Mit der Geburt wird der diaplazentare Kreislauf unterbrochen, der dem Feten die Zufuhr aller lebenswichtigen Stoffe in homöostatischer Konzentration garantiert. Der Milieuwechsel zwingt das Neugeborene, Funktionen zu entwickeln, die den steigenden Belastungen gewachsen sind. Der Bedarf an Aminosäuren als Bausteine für die Synthese von Strukturproteinen, Enzymen und Proteohormonen erreicht in dieser Entwicklungsphase die höchsten Werte. Im Mittelpunkt dieser funktionellen Anpassung, die als postnatale Adaptation bezeichnet wird, stehen die Aminosäuren. In diesem Sinne bezeichnet LINNEWEH (63) die postnatale Adaptation als spezifische Synthese biologisch aktiver Proteine.

Um die mit einer Störung des Proteinumsatzes einhergehenden Erkrankungen klinisch erfassen zu können, war es erforderlich, die normalen quantitativen Gehalte der einzelnen Aminosäuren im Plasma zu kennen.

Die Konzentration der freien Aminosäuren im Plasma ist häufig bestimmt worden. Ein Überblick über die bisher in der Literatur erschienenen Werte im Plasma von Erwachsenen ist unter anderem durch die Arbeiten von STEIN und MOORE (107), EVERED (29), HIER und BERGEIM (48), HARPER et al. (45), DOOLAN et al. (26), MCMENAMY (70), CHRISTENSEN et al. (18) und

MÜTING (82) gegeben. Dagegen liegen relativ wenige Bestimmungen über die Plasmaamino­säuren im Kindesalter vor (25, 37, 83), wobei nur vereinzelt eine Altersgruppierung erfolgte. So berichten GHADIMI und PECORA (37) von sechs Probanden, bei denen die Aminosäurekonzentration am 2., 5. und 9. Tag postnatal bestimmt wurde. Unter Anwendung der Ionenaustauschchromatographie wurden Werte im Nabelschnurblut im Vergleich zum mütterlichen Plasma (36, 38, 83), im Plasma von Erwachsenen (86, 99, 102) und von Kindern mit speziellen pathologischen Veränderungen (28, 52, 72, 85) gewonnen.

Der Aminosäurespiegel bei Kindern in verschiedenen Altersgruppen wurde bisher nicht eindeutig festgelegt - entweder war die Altersgruppierung nicht ausreichend oder die Anzahl der Probanden zu klein.

In der vorliegenden Arbeit werden beide Gesichtspunkte berücksichtigt: Bei insgesamt 144 stoffwechselgesunden Kindern (95 Reif- und 49 Frühgeborenen), unterteilt in sieben bzw. vier Altersgruppen, wurde das Aminosäurespektrum im Plasma quantitativ bestimmt. Damit soll eine Normalwert-Basis für die Untersuchung und diagnostische Abklärung pathologischer Fälle geschaffen werden.

## 2. Bisherige Methoden der Aminosäurebestimmung

Die Methoden zur quantitativen Bestimmung der Aminosäuren sind seit 60 Jahren bekannt. Bereits EMIL FISCHER hat erste Verfahren angegeben, aber diese wie auch andere einfache qualitative Methoden entsprechen kaum den Anforderungen der heutigen Proteinchemie. Eine ausführliche Zusammenstellung über gebräuchliche chemische Aminosäure-Bestimmungen geben HINSBERG und LANG (49).

Die mikrobiologischen Methoden (46, 47, 94), die sich bestimmter Bakterienstämme im Hinblick auf ihren spezifischen Bedarf an entsprechenden Aminosäuren bedienen, liefern eben-

falls recht genaue quantitative Werte, sind aber mit einer Reihe von Fehlermöglichkeiten behaftet (53, 110). In einer Konzentration von 0,1 Mol/ml Nährmedium können die meisten Aminosäuren bestimmt werden, wobei der Fehler allerdings noch bei  $\pm 10\%$  lag (DOOLAN et al., 26).

Die Methode der enzymatischen Decarboxylierung (34) machte sich die spezifische Eigenschaft bestimmter Enzymsysteme zunutze, entsprechende Aminosäuren zu decarboxylieren. Das dabei freiwerdende Kohlendioxyd wird mit vorhandenen Standardmethoden gemessen. Auch hier verhinderte die schwierige Enzympräparation exakt reproduzierbare Ergebnisse.

Eine elegante Methode stellt die Isotopenverdünnung dar (98). Dabei wird einem unbekannten Aminosäurengemisch eine bekannte Menge  $^{15}\text{N}$ -markierter Aminosäuren zugesetzt und nach anschließender Isolierung aus dem Isotopengehalt die unbekannte Ausgangskonzentration errechnet.

Erst die Einführung der Chromatographie zur Trennung und Bestimmung der Aminosäuren hat zu gut reproduzierbaren Ergebnissen geführt und eine Vielzahl neuer Erkenntnisse erbracht. Der Begriff der chromatographischen Adsorptionsanalyse bzw. Chromatographie geht auf die 1906 von dem russischen Botaniker TSWETT (111) gemachten Versuche und Beobachtungen zurück. Mit der von ihm entwickelten Säulenchromatographie gelang die Auftrennung der Blattfarbstoffe an einer mit Inulin gefüllten Säule. Nach einer Arbeit von DEUEL und HOSTETTLER (24) haben bereits SPENCE, THOMPSEN und WAY um 1850 die entscheidenden Beobachtungen angestellt, die als Grundlage der Chromatographie angesehen werden müssen. Da es sich bei den durchgeführten Versuchen um Farbstoffe handelte, die gelöst an festen Oberflächen getrennt wurden, erhielt das Verfahren die Bezeichnung "Chromatographie", die heute noch gilt, wenn sie auch den ursprünglichen Sinn verloren hat. Der Vorzug der Chromatographie ganz allgemein besteht darin, komplizierte Gemische chemisch verwandter Stoffe zerlegen zu können. Bei allen chro-

matographischen Verfahren sind Adsorptions-, Verteilungs- oder Austauschkräfte wirksam.

Bei dem Versuch, Aminosäuren zu trennen, beobachtete NEUBERGER 1938, daß verschiedene acetylierte, neutrale Aminosäuren einen unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten zeigten, wenn sie zwischen Wasser und einer nicht-wässrigen Phase verteilt wurden. 1941 berichteten MARTIN und SYNGE (68) über diese neue Art der Chromatographie unter Verwendung zweier flüssiger Phasen (Verteilungschromatographie).

Nach einer Mitteilung von WEIL und WILLIAMS (118) ist die von RUNGE 1855 entwickelte Arbeitsmethode als Entdeckung der Papierchromatographie anzusehen. Die Einführung des Papiers als Trägerphase durch CONSDEN, GORDON und MARTIN (21) und die erstmalige Anwendung der Papierchromatographie zur Bestimmung der Aminosäuren in biologischem Material durch DENT (23) waren bedeutende Fortschritte und führten zur weiteren Entwicklung einer großen Zahl papierchromatographischer Techniken, die in ihrer ursprünglichen Form nur semiquantitative Resultate lieferten, praktisch aber sämtliche in Protein vorkommenden Aminosäuren qualitativ zu trennen vermochten. Das Verfahren ist gut zur Erkennung und Identifizierung der niedrigen Peptide und der Aminosäuren geeignet. Sie können in Mengen von 0,02-0,2  $\mu\text{Mol}$  qualitativ nachgewiesen werden. Das nächste Ziel, die getrennten Aminosäuren auch quantitativ zu bestimmen, wurde durch die Entwicklung besonderer Mikroverfahren erreicht (31, 120).

Die Ionenaustauschchromatographie in Form der Säulenchromatographie, bei der an Stelle der Allgemeinadsorption die Austauschadsorption (Ionenaustausch) tritt, ist heute die zuverlässigste Trennungsmethode für Aminosäuregemische. Die Fixierung an der festen Phase erfolgt durch stöchiometrischen Austausch von Ionen, da die Oberfläche des Austausches geladene Gruppen trägt, an die aus Gründen der Elektroneutralität

stets eine entsprechende Anzahl entgegengesetzt geladener Ionen gebunden ist. Die Trennung erfolgt durch die Fähigkeit des Ionenaustausches, bestimmte Ionen bevorzugt aufzunehmen (Selektivität, Spezifität). Von vielen Forschergruppen, die sich um die Entwicklung eines systematischen und rationellen Mikroverfahrens bemühten, war dem Arbeitskreis des Rockefeller-Institutes um MOORE und STEIN ein endgültiger und dauerhafter Erfolg beschieden.

Die in den Proteinen vorkommenden Aminosäuren sind oft homolog und in vielen physikalischen Konstanten sehr ähnlich. Eine vollständige Auftrennung konnte daher nur gelingen, wenn die höchste Trennfähigkeit chromatographischer Verfahren ausgenutzt wurde. Die genannten Forscher haben daher eine sehr empfindliche chemische Methode zum Nachweis von Aminosäuren, die Ninhydrinreaktion, zur Analyse angewandt, welche bereits RUHEMANN vor fast sechzig Jahren beschrieben hat. Durch die genaue Festlegung der Versuchsbedingungen (pH, Temperatur, Milieu, Zeit etc.) konnte eine Reproduzierbarkeit von  $\pm 1\%$  erreicht werden. (77). Die Empfindlichkeit des Verfahrens ist hundertfach größer als die der früheren Methoden, weshalb die zu untersuchende Substanzmenge von 50-100 mg auf 1-2 mg Protein reduziert werden konnte. Diese Substanzmenge entspricht der Kapazität einer Verteilungssäule aus Stärke, deren große Trennfähigkeit für Aminosäuren bereits SYNGE 1944 gezeigt hatte. Der Gebrauch von Stärkesäulen lieferte somit die ersten vollständigen quantitativen Analysen bestimmter Proteine (106). MOORE und STEIN (76) konnten bereits vor 20 Jahren Gemische von mehr als fünfzig Aminosäuren und Peptiden an einer Austauschersäule chromatographisch trennen und die einzelnen Komponenten quantitativ bestimmen.

Die bereits 1935 von ADAMS und HOLMES (2) gemachte Entdeckung, daß Kunstharze ionenaustauschende Eigenschaften besitzen, lieferte für die weitere Entwicklung einen entscheidenden Beitrag. MOORE und Mitarbeiter hatten mit Dowex 50 x 8 im  $\text{Na}^+$ -

Cyclus (78) den erhofften Erfolg. Dabei wurde ein Austauscher von gleichmäßiger und sehr kleiner Korngröße (200-400 mesh = 0,08 - 0,04 mm) verwandt.

Die letzten beiden Schritte, Verkürzung der Versuchsdauer und Vollautomatisierung, wurden fast gleichzeitig vollzogen (80, 103, 104). Durch Herabsetzung der Austauscherkorngröße wurde der Diffusionsweg der Aminosäuren verringert und durch höhere Temperaturen der Austausch an der Säule beschleunigt. Es gelang, die Trennzeit auf 20 Stunden zu reduzieren. Gleichzeitig wurde der Ablauf der Analyse automatisiert. Unter diesen Bedingungen gelang STEIN und MOORE 1954 die erste vollständige Analyse des menschlichen Blutplasmas (107), deren Werte für viele später erscheinende Arbeiten über Aminosäuren als Grundlage dienen sollte.

Einen Beitrag zur weiteren Verfeinerung und Verbesserung der Ionenaustauschchromatographie lieferten BENSON, PATTERSON und HAMILTON (7, 8, 39-42). Die zusätzliche Anwendung einer Anionenaustauschersäule (11) - die industriell gefertigten Apparaturen zur Aminosäurenanalyse sind fast ausschließlich Kationenaustauscher - bringt entscheidende Vorteile, da bisher nicht retinierte Aminosäuren getrennt werden.

1964 konnten KIRSTEN und KIRSTEN (55) die benötigte Substanzmenge noch einmal entscheidend herabsetzen, indem sie ein teilautomatisiertes Verfahren in der Größenordnung des Nanomols nach dem Modell von SPACKMAN, MOORE und STEIN entwickelten.

In der Marburger Universitätskinderklinik konnte auf dieser Grundlage gemeinsam mit der Firma Labotron\* eine vollautomatische Apparatur entwickelt werden (64), die eine höhere Empfindlichkeit als die bisher handelsüblichen aufweist.

---

\* Firma Labotron Meßtechnik G.m.b.H., 8191 Gelting, Wolfratshauser Str. 2; \*\* Makroapparatur: Firma Bender u. Hobein, 8 München; Ultra-Mikroapparatur: Chromatocord, Fa. Labotron; (s. S. 7)

## II. METHODIK

### 1. Prinzip

Unter Chromatographie versteht man nach DORFNER (26) ein physikalisches Trennverfahren, bei dem die zu trennenden Komponenten zwischen zwei Phasen, einer stationären und einer mobilen, verteilt werden. Das chromatographische Verfahren läßt sich in drei Abschnitte: Trennung, Identifizierung und Registrierung unterteilen.

Die hier in der Klinik zur Verfügung stehenden automatisch arbeitenden Geräte<sup>\*\*</sup> bewältigen diese Teilvorgänge in einem geschlossenen Arbeitsgang. Die Arbeitsweise des Ultra-Mikroverfahrens ist bereits an anderer Stelle ausführlich von LINNEWEH et al. beschrieben worden (64).

Zum Makro-Verfahren: Das zu trennende Substanzgemisch wird auf eine 130 cm lange, mit einem sauren Kationenaustauscher (Aminex-MS Cation Exchange Resin der Firma Calbiochem Los Angeles, Californien) gefüllte Glassäule von 9 mm lichter Weite, die durch einen wasserdurchströmten Heizmantel gleichmäßig temperiert wird, mit einer halbautomatischen Pipette<sup>+</sup> aufgetragen. Als Elutionsflüssigkeit werden zwei Citratpuffer von verschiedenem pH-Wert verwandt, die von einer Motorpumpe mit konstanter Geschwindigkeit (30 ml/h) gefördert werden. Dem aus der Ionenaustauschersäule austretenden Eluat, in dem die Aminosäurefraktionen bereits getrennt enthalten sind, wird innerhalb eines kapillaren Rohres durch einen zweiten Druckzylinder das Ninhydrinreagenz mit ebenfalls konstanter Geschwindigkeit (15 ml/h) zugeführt. Die Durchmischung des Eluats mit dem Ninhydrinreagenz erfolgt in einem Misch-T-Stück aus Glas mit eingeschmolzenem Platindrähtchen, welches sich vor dem Reaktionskolben befindet. Durch die Aminosäuren-

---

<sup>\*\*</sup> Makroapparatur: Firma Bender u. Hobein, 8 München;  
Ultra-Mikroapparatur: Chromatocord, Fa. Labotron.

<sup>+</sup> Fa. Eppendorf Gerätebau, Hamburg.

Ninhydrinreaktion tritt eine Farbentwicklung der einzelnen Fraktionen auf, die nach 20 Minuten abgeschlossen ist. Während dieser Zeit wird das Eluat zusammen mit den Fraktionen durch eine kapillare Teflon-Schlauchspule geleitet, die sich in einem siedenden Wasserbad befindet. Anschließend durchfließen die angefärbten Fraktionen die Durchlaufküvette des automatisch registrierenden Photometers. Hier werden die Extinktionen bei monochromatischem Licht zweier Wellenlängen ( $\lambda = 578 \text{ nm}$  und  $\lambda = 436 \text{ nm}$ ) fortlaufend über einen Verstärker zu einem Punktdrucker übertragen.

## 2. Vorbereitung des Untersuchungsmaterials

Zur Bestimmung der freien Plasmaamino-säuren wurde das Blut (ca. 10 ml) in nüchternem Zustand durch Venenpunktion gewonnen. Das heparinisierte Blut wurde sofort 30 Minuten bei ca.  $1.500 \times g$  (entspricht ungefähr 3.000 Umdrehungen/min der üblichen Laborzentrifugen) zentrifugiert und das überstehende Plasma abgehebert. Zur Enteiweißung wurde die so gewonnene Plasamenge mit der gleichen Menge Trichloressigsäure (20%ig) gemischt und 20 min bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der Niederschlag wurde 10 min bei ca.  $1.800 \times g$  abzentrifugiert und der Überstand vorsichtig dekantiert. Nach Extraktion des Sediments und Vereinigung beider Überstände wurden die Proben zur Entfernung der Lipide fünfmal mit dem doppelten Volumen Äther ausgeschüttelt und anschließend zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in 0,2 ml 0,1 n. HCl aufgenommen und zur Analyse der neutralen und sauren Aminosäuren aufgetragen.

Falls die Analyse nicht sofort beginnen konnte, wurde die Probe bei  $-27^{\circ} \text{C}$  eingefroren. Nach DICKINSON et al. (25) ist die ideale Lagerungstemperatur  $-68^{\circ} \text{C}$ , ohne mit qualitativen und quantitativen Veränderungen der zu analysierenden Proben zu rechnen. Da sich diese Temperaturbedingungen wohl in erster Linie auf das unaufgearbeitete Plasma bezogen und außerdem der Zeitraum zwischen Blutentnahme und Analysebeginn bei unseren Untersuchungen selten mehr als 12 Stunden betrug, ist dieser Faktor von geringer Bedeutung.

### 3. Reagenzien

#### a) Elutionsmittel:

Da die Wasserstoffionenkonzentration ausschlaggebend für die Wanderungsgeschwindigkeit der Einzelfraktionen in der Säule ist, finden in der Ionenaustauschchromatographie fast ausschließlich Puffer-Lösungen mit verschiedenem pH-Wert als Elutionsmittel Verwendung. Bei der Ionenaustauschchromatographie muß als Eluens eine Elektrolytlösung verwendet werden, da aus dieser das Ion für den Austausch gewonnen wird.

Die Auftrennung der sauren und neutralen Aminosäuren erfolgte mit Citratpuffern von pH = 3,25 und pH = 4,25, die nach folgendem Rezept hergestellt wurden:

Puffer pH 3,25  $\pm$  0,02 : 210 g Zitronensäure x H<sub>2</sub>O p.a., 82,5 g NaOH p.a. + 124 ml HCl d = 1,16 p.a. Diese Substanzen in ca. 9 l Aqua bidest. lösen, pH einstellen (entweder mit Säure oder mit Lauge), dann 50 ml BRIJ 35\* und 50 ml Thiodiglykol\* zufügen, pH kontrollieren und auf 10 l auffüllen.

Puffer pH 4,25  $\pm$  0,02 : 210 g Zitronensäure x H<sub>2</sub>O p.a., 82,5 g NaOH p.a. + 55 ml HCl d = 1,16 p.a. in ca. 9 l Aqua bidest. lösen, 50 ml BRIJ 35\* und 50 ml Thiodiglykol\* zufügen, pH kontrollieren und auf 10 l auffüllen.

Natriumacetatpuffer pH 5,51 : 2,72 kg Natriumacetat x 3 H<sub>2</sub>O p.a. in ca. 2 l Aqua bidest. unter Erwärmen lösen, dann 530 ml Eisessig p.a. hinzufügen, auf 5 l auffüllen, pH messen; eventuell mit Eisessig nachstellen.

BRIJ 35\* : Polyoxyäthylen - (23)Lauryläther. 175 g dieser Substanz (Fa. Schuchardt Nr. 12056) unter Erwärmen in 525 ml Aqua bidest. lösen.

---

\* Firma Schuchardt, 8 München 13  
(Die nicht besonders gekennzeichneten Reagenzien wurden von der Firma Merck AG, 61 Darmstadt, bzw. Riedel de Haen, 3016 Seelze-Hannover, bezogen).

Thiodiglykol (für den Puffer). Da dieses oft durch Schwefelperoxyde verunreinigt ist, muß es wie folgt überprüft werden: 5 ml Thiodiglykol + 2 ml Ninhydrin-Reagenz in Reagenzglas geben, 15 min im Wasserbad kochen. Bildet sich hierbei ein violetter Farbkomplex, so ist das Thiodiglykol nicht verwendbar. Entweder das Thiodiglykol-Präparat wechseln oder mit Eisenspänen versetzen und durch Vakuumdestillation reinigen.

Methyl-Cellosolve (Äthylenglykolmonomethyläther). Cellosolve muß stets frisch destilliert werden, da es fast immer Peroxyde enthält, die das Ninhydrin zerstören. Destillation über Eisen-II-Sulfat Kp. 123-125° C. Die Destillation wird wie üblich mit einem absteigenden Kugelkühler ausgeführt.

#### b) Ninhydrinreagenz:

Alle  $\alpha$ -Aminosäuren geben, wenn sie in neutraler Lösung mit Ninhydrin (Triketohydrindenhydrat) erwärmt werden, eine intensive blaue oder violette Färbung (Ruhemann's purple). Die Bereitung des Ninhydrinreagenz entspricht den Vorschriften von MOORE und STEIN (108) : 20 g Ninhydrin + 0,4 g  $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$  (bzw. 3 g Hydrindantin)\* in 750 ml Cellosolve lösen und mit 250 ml Acetatpuffer pH 5,51 auf 1.000 ml auffüllen. (Diese Mischung ist unter Luftabschluß in einer dunklen Flasche 14 Tage haltbar.)

#### c) Ionenaustauscher

Da für die zu erzielende Trennschärfe die Korngröße des Austauschers besonders wichtig ist, wurde das zur Füllung der Säulen vorgesehene Harz durch mehrmaliges Aufschlemmen in einer Pufferlösung und Abhebern der über dem entstehenden Sediment verbleibenden getrübten Lösung von feinen Partikelchen gereinigt. Zur Trennung der sauren und neutralen Aminosäuren wurde ein mit Divinylbenzol vernetz-

---

\* Firma Serva, 69 Heidelberg 1, Römerstr. 118

tes Styrolharz, das sich durch besondere chemische und thermische Beständigkeit auszeichnet, benutzt:

Aminex-MS Cation Exchange Resin Fraction "C" Sodium Form von einer Korngröße 40 ( $\pm$  7)  $\mu$ . \*

#### 4. Vorgehen bei der Analyse

Zunächst werden die einzelnen Druckzylinder mit der vorgesehenen Pufferlösung bzw. dem Ninhydrinreagenz gefüllt. Die Säule wird nach der letzten Analyse mit 0,2 n NaOH regeneriert und für ca. 12 Stunden mit Puffer pH 3,25 durchgespült. Danach muß der pH-Wert des ein- und ausfließenden Puffers gleich sein. Der über der obersten Ionenaustauscherschicht stehende Puffer wird zunächst abgehebert (Glasspritze). Danach wird die zu analysierende, in 0,1 n HCl aufgenommene Probe auf die Säule gegeben. Alle Aminosäuren werden dadurch vorerst am Säulenkopf festgehalten. Wenn die gesamte Probe versickert ist, wird dreimal mit wenig Citratpuffer die Innenwand des oberen Säulenhalbes und das die Probe enthaltende Gefäß gespült, um eventuell noch verbliebene Aminosäuren in die Säule zu bringen. Die blasenfreie Verbindung mit der Pumpvorrichtung wird nach Einlegen einer Mypolam-Dichtung durch Eindrücken der Zuleitungskugel in die Kugelschliffschale des oberen Säulenendes erreicht, die durch Halteklemmen fixiert wird. Die Temperatur des durch den Heizmantel der Säule zirkulierenden Wassers wird während des ganzen Versuches konstant auf 50° C gehalten. Nach dem Erscheinen des Prolingipfels, 4-5 Stunden nach Beginn der Elution, wird der zweite Puffer pH 4,25 eingesetzt. Nach weiteren sieben Stunden sind die Aminosäuren aus der Säule eluiert und die Analyse durch eine Kontaktuhr automatisch ausgeschaltet.

---

\* Firma Calbiochem, Los Angeles, California

## 5. Identifizierung und Auswertung der Aminosäuren

Bei der Registrierung der getrennt eluierten Aminosäuren entstehen zwei Kurven mit distinkten Gipfeln. Da das Extinktionsmaximum des Ninhydrinfarbkomplexes fast aller Aminosäuren bei 578 nm liegt, hat die bei diesem Filter geschriebene Kurve die höheren Gipfel. Lediglich bei Prolin erreicht die zweite, bei 436 nm geschriebene Kurve höhere Werte.

Bei einem Vergleich des Analysendiagramms mit dem Testdiagramm, dessen Zusammensetzung und Austrittsfolge unter den bestimmten Versuchsbedingungen bekannt ist, können die einzelnen Aminosäuregipfel leicht identifiziert werden. Die Ermittlung der Flächenwerte erfolgt durch Planimetrieren mit Hilfe eines Kompensations-Polarplanimeters\*. Durch Relation der entsprechenden Flächenwerte der Eichkurve, die jeweils Mittelwerte von drei Eichchromatogrammen darstellen, mit der Analysenkurve des unbekannten Testgemisches wird die Aminosäurekonzentration errechnet:

Beispiel:

- a) Abgelesener Planimeterwert des planimetrierten Eichchromatogramms: 22
- b) Da die aufgetragene Aminosäuremenge (z.B. 115,06  $\mu\text{g}$ ) der Testlösung bekannt ist, läßt sich die Menge Aminosäure berechnen, die einer Planimeterwerteinheit entspricht ( $\frac{\text{Aminosäuremenge}}{\text{Planimeterwert}}$ ). Dieser Quotient ergibt den Eichfaktor.  
In unserem Beispiel: 5,23  $\mu\text{g}$
- c) Abgelesener Planimeterwert des planimetrierten Analysenchromatogramms: 17
- d) Durch die Multiplikation errechnet sich die aufgetragene Gesamtmenge der betreffenden Aminosäure im Gesamtvolumen von 4 ml: 88,91  $\mu\text{g}$

---

\* Fa. A. Ott, Kempten

e) Bezogen auf 1 ml ergibt dies: 22,23  $\mu\text{g}$

f) Umrechnung auf mg/100 ml führt zum Ergebnis:

2,22 mg/100 ml

Der berechnete Wert wird auf das gesamte aufgearbeitete Plasma bezogen und in mg/100 ml angegeben. Dabei bleibt die Menge freier Aminosäuren, die u. U. beim Enteiweißen im Niederschlag noch vorhanden sein könnten, unberücksichtigt. Mehrfache Analysen des Niederschlages zeigten jedoch nach unseren Untersuchungen nur Spuren einzelner Aminosäuren.

### III. PROBANDEN

Das zur Analyse benutzte Plasma entstammt 144 stoffwechselgesunden Kindern, die sich in 95 reif- und 49 frühgeborene unterteilen. Alle Probanden zeigten bei der routinemäßigen klinischen Untersuchung keine pathologischen Befunde, insbesondere keine Stoffwechselanomalien.

Unsere Probanden wurden in folgende Altersgruppen aufgeteilt:

Gruppe I (G I) = bis zu 24 Stunden postnatal.

Gruppe II (G II) = 1-3 Tage.

Gruppe III (G III) = 4-14 Tage.

Gruppe IV (G IV) = 15-90 Tage, also bis zum Abschluß des ersten Trimenons.

Gruppe V (G V) = 4-12 Monate, also bis zum Ende der sog. Säuglingsperiode.

Gruppe VI (G VI) = 1-5 Jahre, also die Kleinkindphase und

Gruppe VII (G VII) = 6-14 Jahre, dem Zeitraum des Schulkindesalters.

Außerdem wurden die untersuchten Frühgeborenen in entsprechende Gruppen (F I - F IV) eingeteilt, wobei allerdings F IV nur bis zu einem Alter von 40 Tagen ausgedehnt wurde.

#### IV. ERGEBNISSE

##### 1. Eichchromatogramm

Als Beispiel für die erreichte chromatographische Trennung wird in Abb. 1 das Diagramm einer Eichlösung\* der Makroanlange wiedergegeben. Im allgemeinen war die Basislinie bei der Aminosäurenbestimmung im Plasma geringfügig inkonstanter als bei Testgemischen. Die Gipfel erschienen etwas breitbasiger und die Auftrennung nicht so vollkommen.

Die Reproduzierbarkeit der Analysenergebnisse war mit einer Streuung von maximal  $\pm 5\%$  des Mittelwertes gut. Die mittlere prozentuale Abweichung vom Mittelwert der getesteten Aminosäuren betrug  $\pm 3,17\%$  (siehe Tabelle I).

Bei der Mehrfachbestimmung eines aufgearbeiteten Plasmas wurden nur selten gleichgünstige Werte wie bei der von eingewogenen Testamino-säuren erreicht. Als Ursache sind anorganische Ionen und andere störende Bestandteile des Plasmas anzusehen.

Insgesamt wurden 144 Plasmaproben von Kindern unterschiedlichen Alters und Reifegrades säulenchromatographisch bezüglich ihres Aminosäurespektrums analysiert.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen von 14 freien Plasmaamino-säuren stoffwechselgesunder Kinder, unterteilt in sieben Altersgruppen, sind in Tabelle II aufgezeichnet.

Gruppe I (bis 24 h) zeigt die Analysenergebnisse von 13 verschiedenen Plasmaproben, welche in den ersten 24 Stunden post-natal gewonnen wurden. Hierbei lagen alle Geburtsgewichte über 2700 g. Das gilt auch für die folgenden Altersgruppen.

Gruppe II (1-3 Tage) und Gruppe III (4-14 Tage), 12 bzw. 13 Proben, umfassen die Entwicklung des Neugeborenen während der ersten 14 Lebenstage, die besonders von den adaptiven Stoffwechselvorgängen infolge des abrupten Milieuwechsels geprägt werden.

---

\* Amino Acid Calibration Mixture Type 1  
der Firma Beckman, München

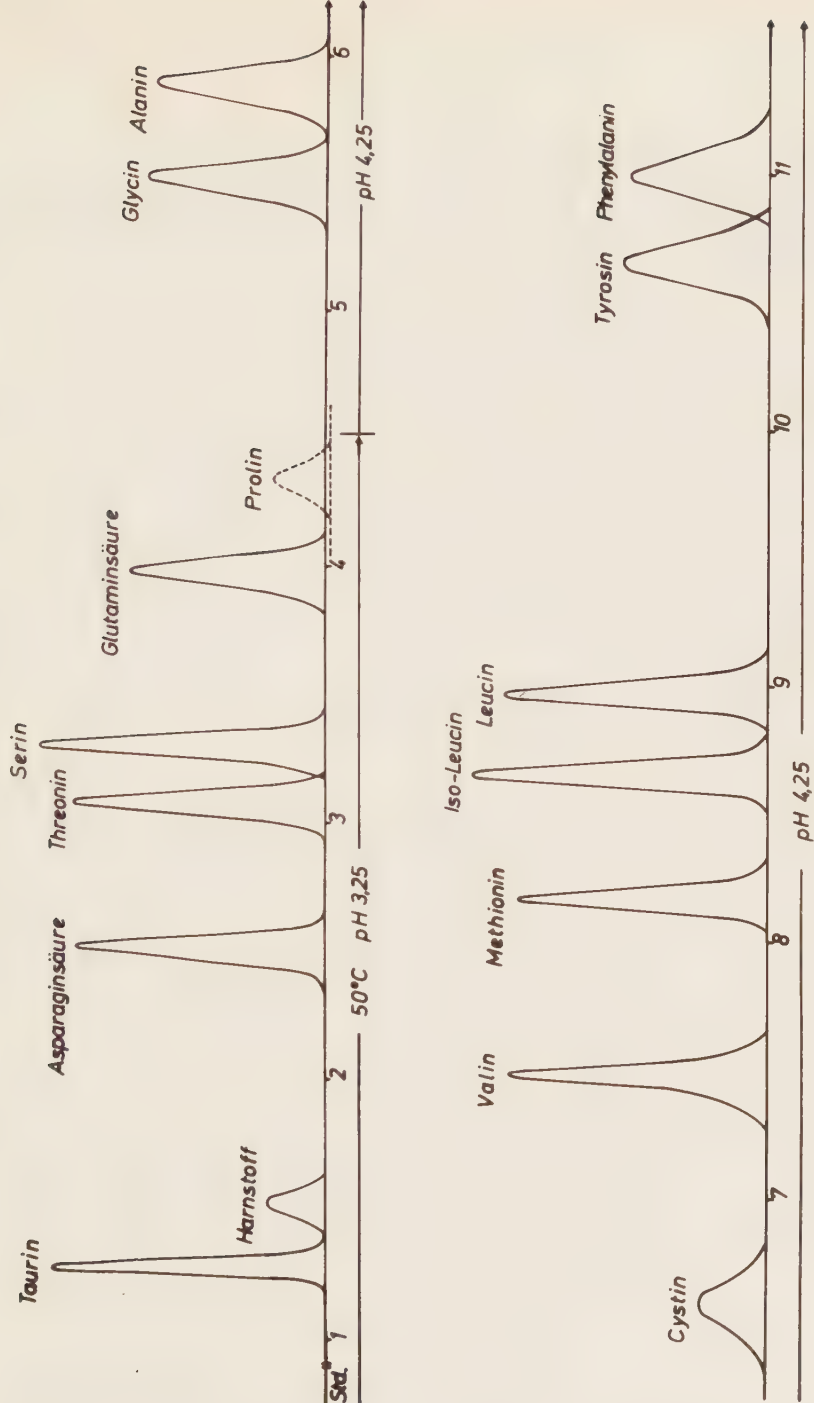


Abb. 1 Chromatogramm einer Aminosäuretestmischung -  
 0,75 - 1,81  $\mu\text{Mol}/0,4 \text{ ml}$  (s. Tabelle I)  
 (Amino Acid Calibration Mixture Type 1 -  
 Beckman, München)

Gruppe IV (15-90 Tage), mit 17 Probanden und Gruppe V (4-12 Monate), mit 14 Probanden zeigt die Konzentrationschwankungen vom 1. Trimenon bis zum Erreichen des 1. Lebensjahres.

Gruppe VI (1-5 Jahre) und Gruppe VII (6-14 Jahre), mit 12 bzw. 14 Probanden, geben Aufschluß über den Aminosäurespiegel im Klein- und Schulkindalter.

Als Ergänzung zu Tabelle II ist die zusammenfassende Darstellung der signifikanten Mittelwertsunterschiede in Tabelle III anzusehen. Dabei wurde aus Übersichtsgründen pro Vergleich nur eine Angabe z. B. Gruppe I signifikant niedriger gegenüber VII aufgeführt und die sich logisch daraus ergebende Folgerung Gruppe VII signifikant höher als I weggelassen. Die Signifikanzberechnung erfolgte unter Anwendung des Scheffe-Testes\* (88). (Beispiel eines statistischen Auswertungsbogens für die Aminosäure Alanin siehe Tabelle V)

Entsprechend Tabelle II werden in Tabelle IV die Resultate der Aminosäurenanalyse bei Frühgeborenen dargestellt. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich hier allerdings nur über die ersten vier Altersgruppen, die mit F I - IV bezeichnet sind. Wir gingen von der Vermutung aus, daß sich darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede zu den Reifgeborenen mehr ergeben. Bei den Frühgeborenen der ersten Gruppe handelt es sich um die Geburtsgewichte (s. Tabelle XIII), bei den folgenden Gruppen um die Gewichte zum Zeitpunkt der Untersuchung (s. Tabelle XIV - XVI).

Zur Einzelbeurteilung der verschiedenen Aminosäuren dienen die Abbildungen 2 - 15. Während jeweils auf der linken Ordinate die Konzentration in mg/100 ml aufgetragen ist, zeigt die rechte Ordinate die prozentuale Konzentrationsänderung in Relation zur Ausgangskonzentration des Neugeborenen.

---

\* Die statistische Auswertung erfolgte mit dankenswerter Unterstützung und Beratung des Instituts für medizinische und biologische Statistik und Dokumentation der Universität Marburg/Lahn (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. P. Ihm).

| Aminosäure    | I.<br><1 Tag                              | II.<br>1-3 Tage | III.<br>4-14 Tage | IV.<br>15-90 Tage | V.<br>4-12 Mon. | VI.<br>1-5 Jahre | VII.<br>6-14 Jahre |
|---------------|-------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|--------------------|
| Taurin        | sH: I-V                                   | sn: I           | sn: I             | sn: I             | sn: I           | sn: I            | sn: I              |
| Threonin      | sH: II-VI                                 | sn: I           | sn: I             | sn: I             | sn: I           | sn: I            | sn: I              |
| Serin         | kein signifikanter Mittelwertsunterschied |                 |                   |                   |                 |                  |                    |
| Glutaminsäure | sH: VII                                   | sn: IV V        |                   | sH: I VII         | sH: I VII       |                  | sn: I IV V         |
| Prolin        | sn: IV                                    | sn: IV          |                   | sH: I II          |                 |                  |                    |
| Glycin        | kein signifikanter Mittelwertsunterschied |                 |                   |                   |                 |                  |                    |
| Alanin        | sH: II                                    | sn: I IV-VI     | sn: IV-V          | sH: I III         | sH: I III       | sH: I III        | sH: I              |
| Cystin        |                                           |                 |                   |                   |                 |                  |                    |
| Valin         | sH: II                                    | sn: I IV V VI   |                   | sH: II            | sH: II          |                  | sH: I              |
| Methionin     | kein signifikanter Mittelwertsunterschied |                 |                   |                   |                 |                  |                    |
| Iso-Leucin    |                                           | sn: IV V        |                   | sH: II            | sH: II          |                  |                    |
| Leucin        | sn: IV                                    | sn: IV          | sn: IV            | sH: I-III V       |                 | sn: IV           |                    |
| Tyrosin       | sn: IV                                    |                 |                   | sH: I VI          |                 | sn: IV           |                    |
| Phenylalanin  | kein signifikanter Mittelwertsunterschied |                 |                   |                   |                 |                  |                    |

sH: II = signifikant höher gegen Altersgruppe II (1-3 Tage)

sn = signifikant niedriger

Tabelle III Zusammenstellung signifikanter Mittelwertsunterschiede der Aminosäurekonzentrationen zwischen den einzelnen Altersgruppen - Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  (leere Felder = kein signifikanter Unterschied)

Taurin (Abb. 2) und Threonin (Abb. 3) lassen dabei einen sehr ähnlichen Verlauf erkennen: Nach einem hohen Nabelschnurwert folgt bei beiden Aminosäuren ein steiler Abfall von mehr als 50 %, um dann im weiteren Verlauf nur noch geringgradige Konzentrationsänderungen zu zeigen. Der niedrigste Wert wird bei beiden im Kleinkindesalter erreicht (Taurin 0,59; Threonin 1,14 mg/100 ml), wobei der Neugeborenenwert 2,0 bzw. 3,38 mg/100 ml beträgt. Die vergleichende Beurteilung mit den Frühgeborenenwerten ergibt keine nennenswerten Unterschiede außer dem etwas höheren Nabelschnurwert für Taurin (2,61 mg/100 ml) und dem mit 2,28 mg/100 ml erniedrigten Anfangswert für Threonin.

Da Serin (Abb. 4), wie bereits erwähnt, bei den angewandten Verfahren gemeinsam mit Glutamin und Asparagin gemessen wird, sind die angegebenen Werte nur unter der Hypothese, daß die prozentuale Zusammensetzung im Laufe der Entwicklung gleich bleibt, zu verwenden. Es ergeben sich nur geringfügige Konzentrationsunterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen. Anstieg und Abfall wechseln von Gruppe zu Gruppe, wobei der Maximalwert von  $6,04 \pm 0,98$  mg/100 ml im ersten Trimenon erreicht wird und später einen relativ konstanten Spiegel zeigt, der mit ca. 5,0 mg/100 ml zum größten Teil durch Glutamin, welches allein etwa 20 % der gesamten freien Plasmaamino-säuren ausmacht, gebildet wird. Beim Vergleich der analogen Gruppen von Früh- und Reifgeborenen ergibt sich für die genannten Aminosäuren nur in Gruppe F IV ein Wert, der außerhalb der Schwankungsbreite liegt (F IV = 4,16 mg/100ml).

Glutaminsäure (Abb. 5a + b) zeigt im Kurvenverlauf einen Gipfel in G IV mit 1,23 mg/100 ml, um dann kontinuierlich bis auf 0,39 mg/100 ml (G VII) abzufallen. Der Nabelschnurwert der Frühgeborenen ist mit 1,28 mg/100 ml höher als der der Reifgeborenen, fällt aber nach einem geringen Anstieg (F II) auf einen Endwert von 1,04 mg/100 ml (F IV) ab.

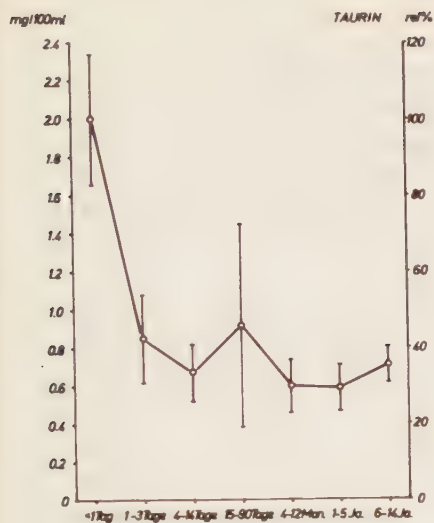


Abb. 2

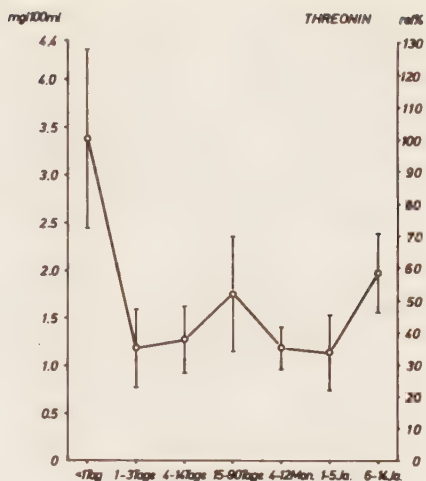


Abb. 3

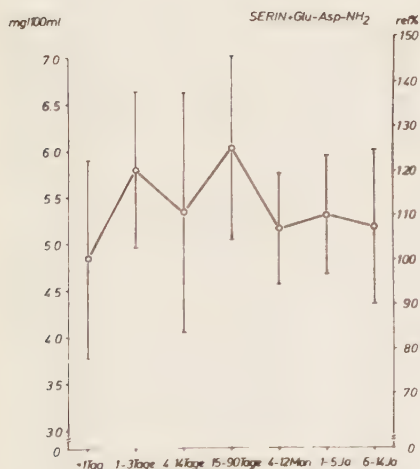


Abb. 4

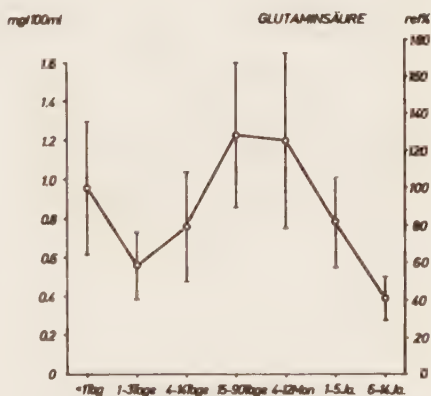


Abb. 5a

Aminosäurekonzentration (Mittelwert mit Standardabweichung) in den einzelnen kindlichen Altersstufen

Prolin (Abb. 6) zeigt einen deutlichen Gipfel in G IV (4,11 mg/100 ml) wie die Glutaminsäure. Bis zum Wert der letzten Altersgruppe tritt eine Verminderung von 1,0 mg/100 ml ein. Im Frühgeborenenplasma besteht ebenfalls eine leicht ansteigende Tendenz bis auf 3,11 mg/100 ml in F IV, der dem Endwert von G VII entspricht.

Alanin (Abb. 7), das mengenmäßig den zweithöchsten Anteil der freien Aminosäuren im Plasma einnimmt, fällt nach einer Nabelschnurkonzentration von 3,50 mg/100 ml innerhalb der ersten 14 Lebenstage relativ steil ab, um in G IV erneut anzusteigen auf einen Maximalwert (4,32 mg/100 ml) und schließlich auf 3,39 mg/100 ml in G VII zu sinken. Der Konzentrationsverlauf verhält sich in den entsprechenden Gruppen des Frühgeborenenplasmas nahezu parallel, erreicht in der letzten Gruppe aber nur einen Wert von 2,43 mg/100 ml.

Wie für Glycin (Abb. 8) läßt sich auch für Cystin (Abb. 9a + b) kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen ermitteln. Im Frühgeborenenplasma ergeben sich Gipfel für Glycin in F II (2,4 mg/100 ml) und für Cystin in F III (1,08 mg/100 ml), die allerdings kaum als signifikante Veränderungen angesehen werden können.

Valin (Abb. 10a + b) zeigt ebenso wie Taurin und Threonin während der ersten drei Lebenstage einen deutlichen Konzentrationsabfall, ausgehend von einem relativ hohen Nabelschnurwert, dem ein Anstieg bis 2,75 mg/100 ml in G IV folgt. Die Frühgeborenenwerte sind insgesamt niedriger, nämlich 1,26 mg/100 ml in F I gegenüber 2,64 mg/100 ml in G I und zeigen einen leicht ansteigenden Spiegel ohne einen initialen Konzentrationsabfall.

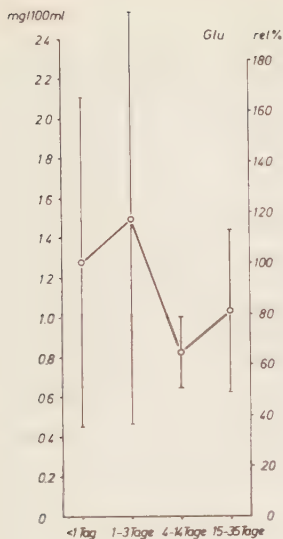


Abb. 5b

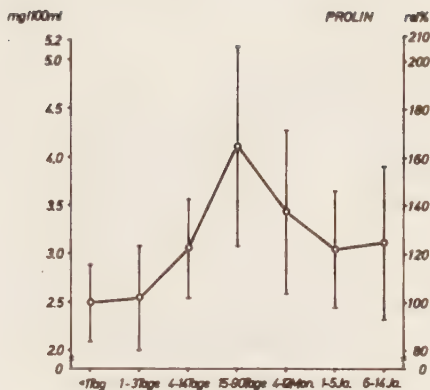


Abb. 6

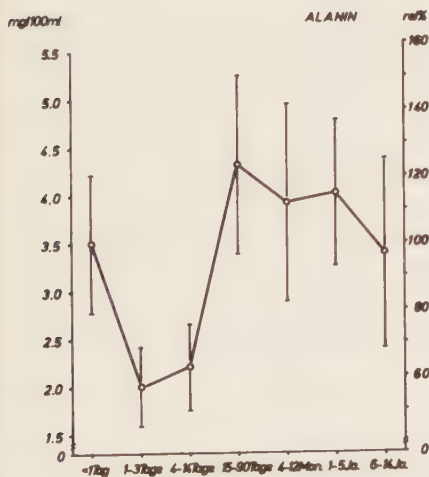


Abb. 7

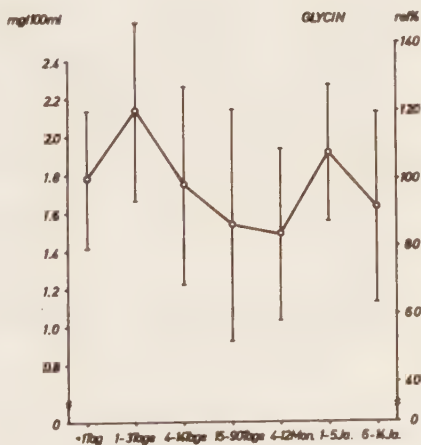


Abb. 8

Aminosäurekonzentration (Mittelwert mit Standardabweichung) in den einzelnen kindlichen Altersstufen bzw. beim Frühgeborenen

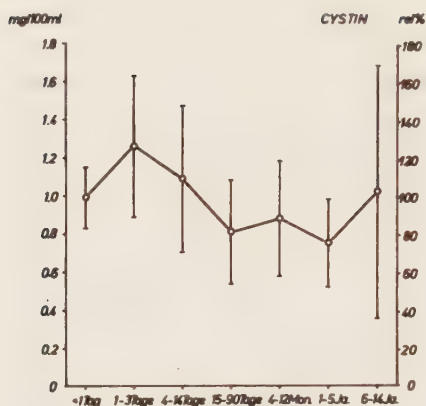


Abb. 9a

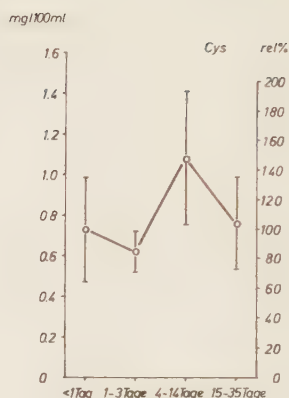


Abb. 9b

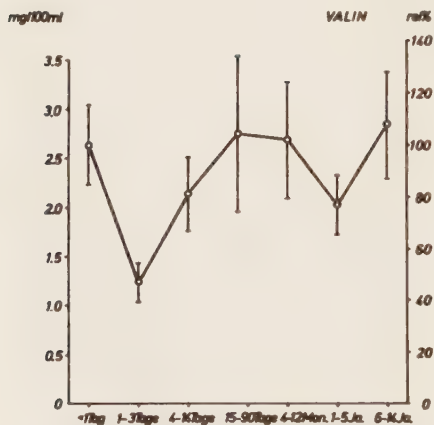


Abb. 10a

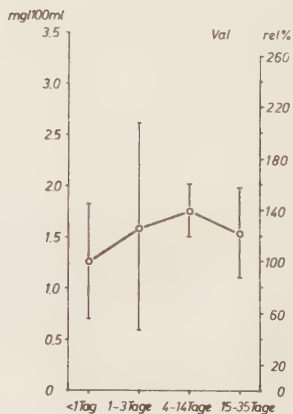


Abb. 10b

Aminosäurekonzentration (Mittelwert mit Standardabweichung) in den einzelnen kindlichen Altersstufen bzw. bei Frühgeborenen

Methionin (Abb. 11) weist sowohl im Reifgeborenen- als auch im Frühgeborenenplasma keine charakteristischen Konzentrationsunterschiede auf und ist nur in relativ kleinen Mengen vorhanden.

Iso-Leucin (Abb. 12) und Leucin (Abb. 13) sind im Kurvenverlauf sehr ähnlich: beide zeigen einen Konzentrationsabfall von ca. 40 rel.% im Anschluß an den Nabelschnurwert und haben wie Glutamin, Prolin, Alanin und Valin in G IV ihren Gipfel (Iso-Leucin: 1,08 mg/100 ml; Leucin: 2,12 mg/100 ml), um in der letzten Altersgruppe wieder ihren Ausgangswert in etwa zu erreichen. Allerdings vollziehen sich die genannten Konzentrationsschwankungen bei Leucin gegenüber Iso-Leucin auf einem annähernd doppelt so hohen Konzentrationsniveau. Die entsprechenden Angaben im Frühgeborenenplasma liegen für beide Aminosäuren im gleichen Konzentrationsbereich. Der Anstieg in den analogen Gruppen (G IV/F IV) bleibt aus.

Die Konzentration von Tyrosin (Abb. 14a + b) steigt bis G IV kontinuierlich an, um anschließend steil abzufallen. Der Nabelschnurwert liegt bei den Frühgeborenen um 0,4 mg/100 ml höher. In F II wird bereits der Maximalwert von 2,31 mg/100 ml erreicht. In den beiden folgenden Gruppen zeigt sich ein steiler Konzentrationsabfall bis unter den Ausgangswert.

Phenylalanin (Abb. 15) weist sowohl im Reifgeborenen- als auch im Frühgeborenenplasma keinen signifikanten Mittelwertsunterschied auf. Ein kleiner Gipfel in G IV (1,28 mg/100 ml) tritt gegenüber den übrigen Werten hervor.

Für die weitere Beurteilung der verschiedenen Aminosäurespiegel scheint es angebracht, nach der vorausgegangenen Einzelbetrachtung zu versuchen, Gruppen zusammenzustellen, die in ihrem Konzentrationsverlauf eine ähnliche Tendenz zeigen. Dabei sollten weniger die Absolutwerte von Bedeutung sein als vielmehr ihre Relation zur Anfangskonzentration, die jeweils 100 % gesetzt wurde.

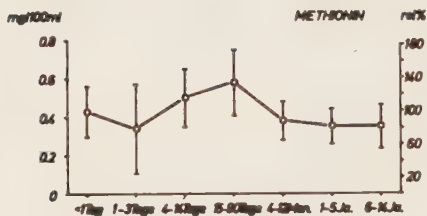


Abb. 11

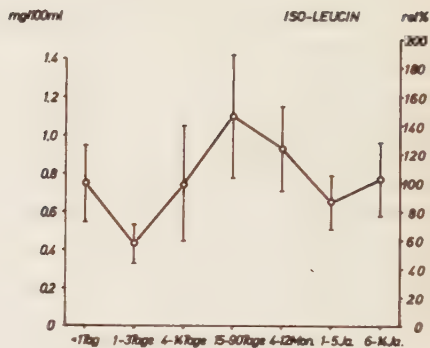


Abb. 12

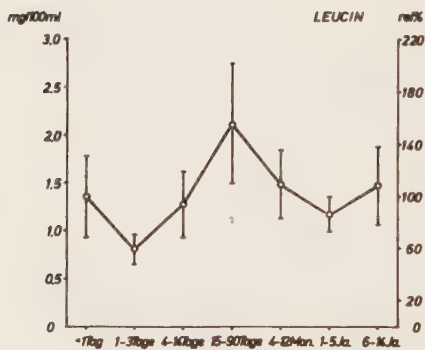


Abb. 13

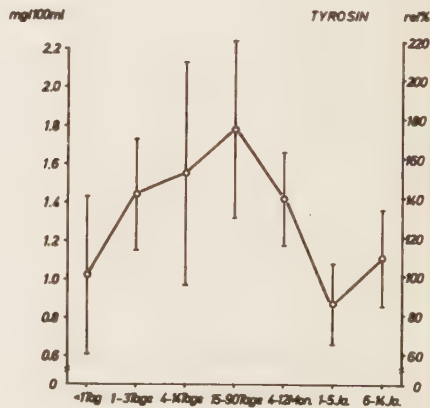


Abb. 14a

Aminosäurekonzentration (Mittelwert mit Standardabweichung) in den einzelnen kindlichen Altersstufen

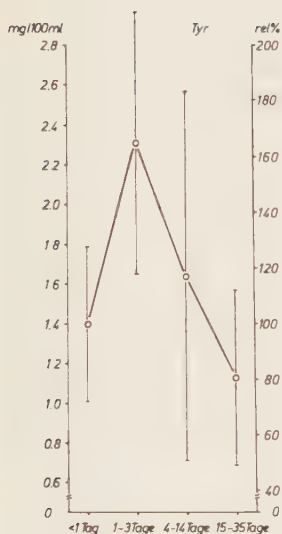


Abb. 14b

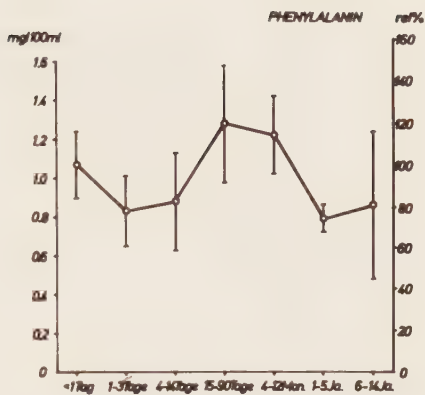


Abb. 15

Aminosäurekonzentration (Mittelwert mit Standardabweichung) in den einzelnen kindlichen Altersstufen bzw. bei Frühgeborenen

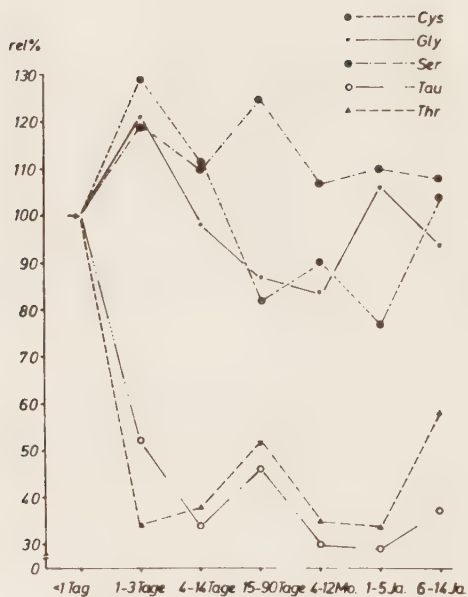


Abb. 16 Konzentrationsschwankungen der Aminosäuregehalte in rel.% (Neugeb. = 100 %) während der einzelnen kindlichen Altersstufen

Am auffälligsten ist der nahezu identische Verlauf von Taurin und Threonin in den einzelnen Altersgruppen (Abb. 16). In der gleichen Abbildung sind drei weitere Aminosäuren zusammengefaßt dargestellt - Cystin, Glycin, Serin - , die im gesamten Verlauf keinen signifikanten Mittelwertsunterschied aufweisen. Nach geringfügigen Konzentrationsänderungen wird in der letzten Altersgruppe der Ausgangswert annähernd wieder erreicht. Deutliche Übereinstimmung zeigen auch die Aminosäuren Methionin, Phenylalanin, Glutaminsäure, Alanin und Valin (Abb. 17). Nach einem unterschiedlich ausgeprägten initialen Konzentrationsabfall erscheint in Gruppe IV ein allgem. Konzentrationsmaximum, das außer für Valin mit 20-30 rel.% über dem Ausgangswert liegt. In den folgenden Altersgruppen kommt es übereinstimmend zu einem Absinken der Konzentration, wobei sich die Endkonzentration in G VII auf unterschiedlicher Höhe einpendelt. Die restlichen vier Aminosäuren Tyrosin, Prolin, Leucin und Iso-Leucin (Abb. 18) haben entsprechend den zuletzt genannten ihr Konzentrationsmaximum in G IV erreicht, das mit 45 - 70 rel.% über dem Ausgangswert liegt. Der initiale Abfall ist hier nur bei Leucin und Iso-Leucin zu vermerken, während Tyrosin und Prolin kontinuierlich bis G IV ansteigen. Auch hier kommt es anschließend zu einer stetigen Konzentrationsverminderung bis unter den Ausgangswert. Im Schulkindesalter wird annähernd die Neugeborenenkonzentration wieder erreicht.

Wird, wie es teilweise üblich ist, die Erwachsenenkonzentration als Bezugsgröße (= 100 %) gewählt, so kommt es nur bei einigen der dargestellten Aminosäuren (Taurin, Threonin und Glutaminsäure) zu einer Verschiebung der graphischen Darstellung, da diese drei Aminosäuren bei den Schulkindern nur 40-60 rel.% der Neugeborenenwerte aufweisen. Die Anfangs- und Endkonzentration der anderen Aminosäuren liegen nahezu auf gleichem Niveau, so daß sich auch durch einen Erwachsenenbezugswert keine nennenswerte Änderung im dargestellten Verlauf ergibt.

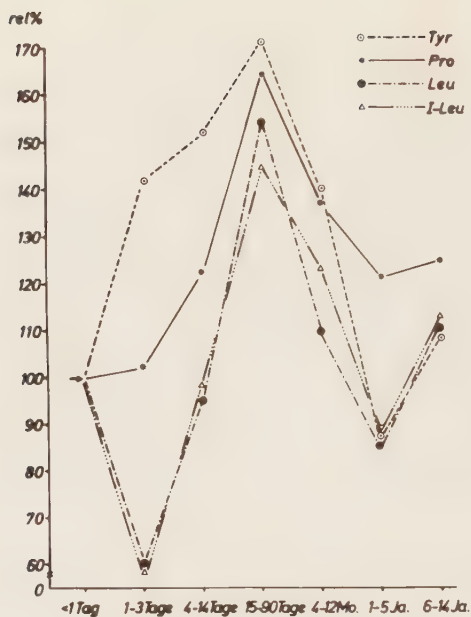


Abb. 17

Konzentrations-  
schwankungen der  
Aminosäuregehalte  
in rel.% während  
der einzelnen kind-  
lichen Altersstufen

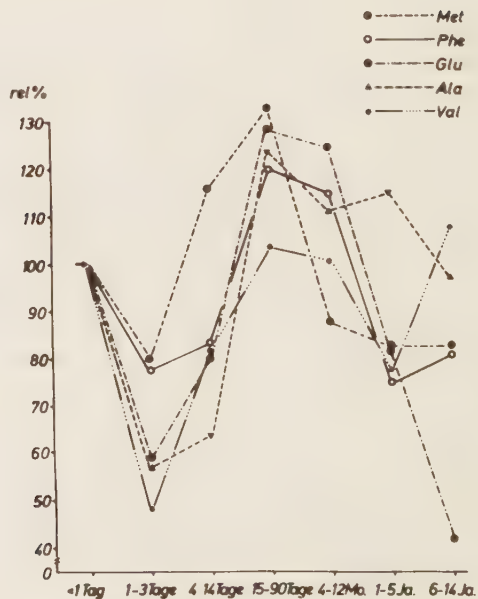


Abb. 18

## V. DISKUSSION

### 1. Methodik

Wir haben zunächst die Verwendbarkeit unserer Methode zur Bestimmung der freien Aminosäuren im Blutplasma geprüft. Dabei ergab sich eine für die Reproduzierbarkeit der Analysenergebnisse ausreichende Genauigkeit. MOORE, STEIN und SPACKMANN (80) berichten über eine Fehlerbreite von durchschnittlich  $\pm 2$  %, HANNIG (43) erreichte 2 - 5 %, unterschiedlich je nach Aminosäure und Auftragsmenge.

Einige der physiologisch interessanten Aminosäuren (Asparagin, Glutamin und Serin) ließen sich in unserem Analysensystem nur schwer trennen. Wie aus unseren Untersuchungen mit Aminex - MS Cation Exchange Resin, und auch aus anderen Arbeiten mit Dowex 50 x 8 oder Amberlite IR 120 (54) hervorgeht, ist vor allem die Trennung zwischen Glutamin und Serin unbefriedigend. Asparagin läßt sich von Glutamin und Serin überhaupt nicht trennen. Insbesondere im Hinblick auf Glutamin sollte dieser methodische Nachteil nicht unberücksichtigt bleiben, da Glutamin eine der wichtigsten im Plasma vorkommenden Aminosäuren ist.

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang die Feststellung eines internationalen Symposiums über Aminosäurenanalytik in Quedlinburg (1964), daß die zur Zeit in der Literatur publizierten Werte nicht den absoluten Charakter tragen, wie er ihnen meistens beigemessen wird (69). Zur Prüfung der zur Zeit gebräuchlichsten Aminosäurebestimmungsmethoden wurde ein internationaler Analysenvergleich, an dem sich 27 Institute aus 8 Nationen beteiligten, durchgeführt. Bei Auswertung der Befunde wurde festgestellt, daß bei wiederholten Bestimmungen in den einzelnen Instituten bei der säulenchromatographischen und mikrobiologischen Methode die Abweichungen etwa  $\pm 3$  % betragen, die Werte zwischen den Instituten jedoch

wesentlich größere Streuungen ergaben.

Wir haben uns eng an die Methode von HANNIG gehalten und konnten die gleiche Genauigkeit erzielen, jedoch nur mit reinen Testaminosäuregemischen. Bei der Untersuchung physiologischer Flüssigkeiten treten größere Schwierigkeiten auf, die die Fehlerbreite vor allem für die in geringer Konzentration vorhandenen Aminosäuren etwas erhöhen.

## 2. Vergleich mit Befunden und Ergebnissen der Literatur

Bei dem Vergleich der eigenen Werte mit der Vielzahl der in der Literatur angegebenen erschien es sinnvoll, nur diejenigen aufzuführen, die ebenfalls unter Anwendung der Säulenchromatographie gewonnen wurden. Es wurden hierbei zunächst von einzelnen Autoren nur Erwachsenenwerte aufgeführt, da hier genügend große Fallzahlen vorlagen, und mit den eigenen Werten von 14 Schulkindern verglichen (6-14 Jahre).

Tabelle XVII zeigt, daß die Angaben von STEIN und MOORE (104), EVERED (28), CHRISTENSEN (17) und DICKINSON (24) für einige Aminosäuren gut übereinstimmen, während sich für die übrigen unterschiedlich hohe Differenzen ergeben.

Es liegt nahe, daß dabei die Vorbereitungs- und Aufarbeitungsverfahren des Blutes bis zur schließlich zu bestimmten Aminosäure, also die unterschiedliche Enteiweißung, Entsalzung und Einengung der Flüssigkeiten in erster Linie für die Unterschiede verantwortlich sein dürften. Außerdem muß auch die Möglichkeit einer Konzentrationsverschiebung infolge "Verunreinigung" durch korpuskuläre Blutelemente (98) in Betracht gezogen werden. Zwischen den durch Serum- bzw. Plasmaanalysen gewonnenen Resultaten besteht nach Vergleichen von GEROK (34) kein signifikanter Unterschied. MAC FADYEN (62) und CHRISTENSEN (14) fanden dagegen eine höhere Amino-N-Konzentration im Serum als im Plasma.

Unsere Werte stimmen mit den Angaben in der Literatur gut überein (siehe Tabelle XVII) und liegen für sämtliche Amino-

säuren im Rahmen der sonst berichteten Schwankungsbreite. Gegenüber den zum Vergleich herangezogenen Literaturangaben (Erwachsenenwerte) liegt den eigenen Werten ein Kollektiv von 14 Schulkindern (6-14 Jahre) zugrunde. Aus der guten Übereinstimmung mit den Erwachsenenwerten schließen wir, daß der Aminosäurespiegel von dieser Altersstufe an relativ konstant bleibt. Die von uns systematisch verfolgte Entwicklung der Aminosäurespiegel im Plasma, ausgehend von den ersten Lebenstagen bis zum Erwachsenenalter, kann nur zum Teil mit bereits vorhandenen Literaturangaben verglichen werden. Bisher wurden nur bei Neugeborenen (25) oder vereinzelt bei unterschiedlich alten Kindergruppen Bestimmungen durchgeführt. Aus den eigenen Untersuchungen ergibt sich, daß statistisch signifikante Konzentrationsunterschiede (siehe Tabelle III) nicht nur zwischen Neugeborenen und Erwachsenen, sondern auch in den dazwischen liegenden Altersstufen bestehen.

Die Versuche, aus Analysenergebnissen verschiedener Autoren auf eine eventuelle Altersabhängigkeit der einzelnen Plasmaamino-säuren zu schließen, scheiterten an der geringen Zahl der untersuchten Probandengruppe.

So kommen SELMA und SNYDERMAN (96) auf Grund einer Zusammenstellung von Resultaten von HUISMAN, WESTALL und STEIN und MOORE nur zu der Feststellung, daß es offenbar keine signifikanten Konzentrationsschwankungen in Abhängigkeit vom Alter zu geben scheint. Die dort angeführten Konzentrationsangaben der ein- und fünfjährigen Kinder stammen aus einer Arbeit von HUISMAN (52), die sich mit dem Einfluß von Rachitis und Skorbut auf den Plasmaamino-säurespiegel beschäftigt und stellen jeweils nur Einfachbestimmungen gesunder Kontrollkinder dar. Allerdings zeigten die Werte der kranken sowie der gesunden, etwa gleichaltrigen Kontrollkinder eine beträchtliche Variationsbreite, die mit der nur drei Stunden vor Probeentnahme gelegenen Mahlzeit in Zusammenhang gebracht werden könnte.

Es ist bekannt, daß der Serumamino-säurespiegel nach einer Mahlzeit um 2 - 4 mg% ansteigt (45), KIRSNER et al. (54) nehmen sogar einen 40%igen Anstieg über den Nüchternwert an. Hohe Gaben von Milchproteinen werden mit einem Anstieg fast aller Aminosäuren beantwortet (100), besonders der verzweigt-kettigen Aminosäuren (Leucin, Iso-Leucin und Valin), Prolin und Methionin, während Glycin offenbar ein paradoxes Verhalten zeigt. Man nimmt weiterhin an, daß der Ausgangswert nach ca. 4 Stunden wieder erreicht wird (114).

WESTALL et al. (119) bestimmte anhand eines säulenchromatographischen Verfahrens die freien Plasmaamino-säuren von vier unterernährten Kindern. Dabei wurde für die einzelnen Aminosäuren eine unterschiedlich ausgeprägte Tendenz zur Amino-acidopenie festgestellt. Die zum Vergleich herangezogenen Normalwerte stammen dabei nur zum Teil von normalen, altersentsprechenden Kindern. Infolgedessen sind nur die deutlichen Konzentrationsveränderungen zu verwerten, wie sie nur bei einem Fall vorliegen, der ausgeprägte Zeichen eines Kwashiorkor bot. Demgemäß erscheint bei dem dreijährigen Patient Phenylalanin mit 0,7 mg% gegenüber der "Normalstreuung" von 1,0 - 1,7 mg% und Taurin mit 0,6 gegenüber 0,9 - 1,8 mg% deutlich vermindert. Dabei bleibt allerdings unberücksichtigt, ob die angeführten Aminosäuren in diesem Alter physiologischerweise eine Konzentrationsverminderung aufweisen, was durch die eigenen Werte (Tabelle 2) angedeutet wird. Nach den eigenen, in Altersgruppen aufgeschlüsselten Daten stimmt die Konzentration von Phenylalanin mit 0,79 und ebenso von Taurin mit 0,59 mg% mit den angeblich erniedrigten Werten nahezu überein.

An diesem Beispiel wird besonders deutlich, wie wichtig es ist, bei der Berechnung der normalen Aminosäurekonzentrationen die vom Alter abhängigen Schwankungen mit einzubeziehen. Dennoch ist bei allen vier o.g. Patienten eine Tendenz zur Aminoacidopenie infolge der vorliegenden Mangelernährung festzustellen, deren Ursache in Defekten der Aminosäuren metabo-

lisierenden Enzymsysteme vermutet wird (119). Besonders unter schwerer Eiweißmangelernährung kommt es zu deutlicher Konzentrationsverminderung fast aller Aminosäuren (51, 28).

NICOLAIDOU et al. (83) ermittelte die Konzentration der Aminosäuren im Plasma und in den Erythrocyten von 25 normalen Kindern (4 Tage - 12 Jahre) unter Anwendung der salzgesättigten Papierchromatographie. Dabei wurde nur vereinzelt eine weitere Altersgruppierung des Patientenkollektivs in vier Tage bis ein Jahr und 1 - 12 Jahre durchgeführt, um den Einfluß von Alter und Wachstum auf den Aminosäurespiegel zu studieren.

Trotz Umrechnung der in micromoles/kg Wasser angegebenen Werte ließ sich kein Vergleich mit eigenen Resultaten erzielen, da außerdem für Serin und Glycin sowie für Iso-Leucin und Leucin nur ein gemeinsamer Wert angegeben wurde. Die für die meisten der untersuchten Aminosäuren gefundene Verminderung im Plasma von Kindern gegenüber Erwachsenen scheint bereits früher gemachte Hinweise zu unterstützen, daß junge, schnellwachsende Individuen einen niedrigeren Plasmaamino säurespiegel aufweisen (16, 84). CHRISTENSEN et al. (16, 17) begründet dieses Verhalten mit einer besseren Konzentrierungsfähigkeit junger Zellen unter anderem für Aminosäuren.

Die Angaben von SCHREIER (89), daß der Gesamtamino säuregehalt im Blut keine altersabhängigen Schwankungen aufweist, schließt eine Verschiebung in der Relation der einzelnen Aminosäuren zueinander nicht aus. In der genannten Arbeit wurde die Konzentration von 14 verschiedenen Aminosäuren im Nüchternserum von 11 Erwachsenen, 15 Kindern, 14 Säuglingen und 15 Frühgeborenen bestimmt. Unter Anwendung der mikrobiologischen Methode gelangte SCHREIER zu der Auffassung, daß sich der Gehalt der untersuchten Aminosäuren bei Erwachsenen und Kindern in keinem Falle signifikant unterscheidet. Dagegen fand er einen ausgeprägten Anstieg einzelner Aminosäuren im Serum der Frühgeborenen und erklärte dies mit dem unterschiedlichen Bedarf einzelner Aminosäuren für die gesteigerten anabolischen Prozesse in dieser Entwicklungsphase.

Untersuchungen von LICHTENSTEIN (61), SCHREIER (92), SERINI et al. (97) und GHADIMI und PECORA (36) zeigten, daß der Spiegel der zirkulierenden Aminosäuren im Plasma frühgeborener Kinder erhöht ist, wobei im Nabelschnurblut der jüngsten Foeten die höchsten Aminosäuregehalte gemessen wurden (61). Bei reifgeborenen Säuglingen wurden dagegen nur vereinzelt signifikante Erhöhungen gegenüber den Erwachsenenwerten gefunden. Unsere Ergebnisse (Tabelle III) zeigen hierzu einen signifikanten Unterschied zwischen Altersgruppe I (G I) und G VII für Taurin, Threonin und Glutaminsäure und infolge des Konzentrationsgipfels in G IV für Leucin und Tyrosin einen in dieser Altersgruppe höheren Wert als im Erwachsenenalter.

LINDBLAD und BALDESTEN (62) weisen darauf hin, daß im Nabelschnurblut nur Taurin, Lysin, Alanin, Phenylalanin und Glutaminsäure eine signifikante Erhöhung zeigen. Bei Simultanuntersuchungen des fetalen und des mütterlichen Blutes wurden dagegen regelmäßig höhere Werte für alle Aminosäuren im fetalen Blut gefunden (14, 22, 33, 36, 38, 62) bei einer relativen Hypoaminoacidämie der Mutter.

Eine allgemeine Hyperaminoacidämie (51) im Frühgeborenenplasma läßt sich nach den eigenen Angaben nicht generell bestätigen. Lediglich Tyrosin scheint einen beständig höheren Spiegel aufzuweisen, dagegen zeigen die übrigen Aminosäuren beim Vergleich zwischen Früh- und Reifgeborenen der ersten vier Altersgruppen (siehe Tabelle II und IV) im Plasma der ausgetragenen Säuglinge zum Teil höhere Werte.

Die höhere Ausscheidung von Aminosäuren der Prämaturen (86) dürfte in diesem Zusammenhang weniger auf einen erhöhten Plasmaspiegel als auf eine vorübergehende Unreife des tubulären Apparates zurückzuführen sein. Es ist daher nicht überraschend, daß mit zunehmender Reife bestimmter Organfunktionen die flüchtige Aminoacidurie verschwindet (102).

DICKINSON et al. (25) und GHADIMI und PECORA (36, 37) fanden

ebenfalls, daß die Konzentration nur einiger der im Nabelschnurblut vorhandenen Aminosäuren, besonders Taurin, Threonin, Glutamin und Lysin über dem Erwachsenenwert liegen.

Zum Zeitpunkt der Geburt haben die meisten der im Plasma zirkulierenden Aminosäuren ein mit dem Erwachsenenalter übereinstimmendes Konzentrationsniveau erreicht. Das schließt jedoch nicht aus, daß es in der postnatalen Anpassungs- und Wachstumsperiode noch zu mannigfachen Änderungen kommt. Übereinstimmend mit GHADIMI und PECORA (37) wurde für Taurin und Threonin, ausgehend von einer hohen Nabelschnurkonzentration, ein deutlicher Konzentrationsabfall während der ersten Lebenstage in Richtung auf eine "base-line of infancy" gefunden. Der ausgeprägte postnatale Abfall der Taurin-Konzentration (siehe Abbildung XVI) wird zum Teil durch den in den ersten Lebenstagen einsetzenden Gallefluß und den damit zusammenhängenden Bedarf an Taurocholsäure erklärt (37). Analoge Verhältnisse werden bei den Prämaturen gefunden, die ebenfalls einen deutlichen Konzentrationsabfall in den ersten drei Lebenstagen aufweisen.

Die wenigen Angaben über den Aminosäureplasmaspiegel während der kindlichen Entwicklung zeigen eine große Variationsbreite (37, 92, 102). Einige Arbeiten weisen darauf hin, daß im Laufe der ersten Tage und Wochen verschiedene Aminosäuren signifikante Niveauschwankungen aufzeigen. GHADIMI und PECORA (37), MATHEWS und PARTINGTON (69), LA DU et al. (60) und MENKES und AVERY (73) berichten, daß der Plasmaspiegel von Tyrosin kurz nach der Geburt ansteigt - bei frühgeborenen Kindern wurden gelegentlich Werte bis zu 20 mg% beobachtet, während der Normalwert bei  $1,40 \pm 0,39$  mg% liegt. LA DU (60), MENKES und AVERY (73) und BERRY und LEONARD (9) weisen darauf hin, daß ebenso Phenylalanin einen postnatalen Anstieg aufweist. Die signifikante Konzentrationserhöhung von Tyrosin, beginnend am zweiten Tag postnatal, wird durch eigene Angaben bestätigt. Wie Tabelle II und III zeigen, findet sich ebenfalls eine ansteigende Tendenz für Tyrosin, wobei allerdings erst

im Alter von 15 - 90 Tagen eine signifikante Erhöhung zu verzeichnen ist, um anschließend auf einen Erwachsenenwert von  $1,1 \pm 0,25 \text{ mg\%}$  abzufallen. Die von LA DU et al. gefundenen Tyrosinwerte werden mit einer verzögerten Reifung derjenigen Enzyme, die mit dem weiteren metabolischen Umsatz in Zusammenhang stehen, begründet. Eine ähnliche Erklärung kann auch für weitere postnatale Konzentrationserhöhungen anderer Aminosäuren angenommen werden. KRETSCHMER et al. (58, 59) fanden, daß die Aktivität des Tyrosin-oxydierenden Systems, die Tyrosin-Transaminase und Phenylalanin-Hydroxylase, in der Leber von Frühgeborenen nur 1/10 bis 1/30 der Erwachsenenaktivität ausmacht. SCRIVER warnte deshalb davor, diese vorübergehenden Erhöhungen der genannten Aminosäuren überzubewerten (95).

### 3. Interpretationsversuch nach stoffwechselphysiologischen Gesichtspunkten

Die gegenüber dem späteren Lebensalter anders geartete Stoffwechselaktivität und die unterschiedliche Reifung verschiedener Organfunktionen lassen erwarten, daß allgemein die Serumfermentaktivitäten bei gesunden jungen Säuglingen von denen älterer Kinder und von Erwachsenen abweichen.

So konnten COHEN und HERKIUS (19) für die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und weiterhin BEATON et al. (6) für die Glutamat-Pyruvat-Transaminase nachweisen, daß sich die Gewebsaktivität umgekehrt proportional zur Proteinsynthese verhält. Tatsächlich ist die Aktivität der Transaminasen bei Frühgeborenen niedriger als bei reifen Neugeborenen (105).

Unter Anwendung der automatischen Einsäulenmethode von HAMILTON (42) bestimmten DICKINSON et al. (25) den Aminosäuregehalt im venösen Blutplasma von 25 neugeborenen Kindern innerhalb 17 Stunden nach der Entbindung. Bei weiteren 6 Kindern erfolgte eine erneute Bestimmung nach 3 Tagen. Die Resultate liegen innerhalb der Streubreite der von uns gefundenen Werte für Altersgruppe G I (1 Tag). Für Taurin, Threonin, Serin,

Glutamin, Glycin, Tyrosin, Phenylalanin und Lysin lag die Neugeborenenkonzentration mehr oder weniger über dem Erwachsenenwert. Dagegen zeigten die Aminosäuren Valin, Iso-Leucin, Leucin ein umgekehrtes Verhalten. Diese Befunde sprechen gegen die Annahme von NICOLAIDOU (83), der für das Neugeborenenplasma eine erniedrigte totale Aminosäurekonzentration von 90 % des Erwachsenenwertes bestimmte. Die Mehrzahl der von uns gemessenen Aminosäuren in G I besitzt ebenfalls eine höhere Konzentration gegenüber den Erwachsenenwerten. Die gefundene Verminderung von Taurin, Threonin und Alanin während der ersten drei Lebenstage wird durch DICKINSON et al. (25) bestätigt.

Die verzweigtkettigen Aminosäuren (Leucin, Iso-Leucin, Valin) zeigen im Neugeborenenplasma einen relativ niedrigen Spiegel (25, 37). BERRY und LEONARD (9) berichten, daß die genannten Aminosäuren nach Einsetzen der Fütterung eine ansteigende Tendenz entwickeln. Aus Tabelle II geht hervor, daß Leucin, Iso-Leucin und Valin nach einem unterschiedlich hohen Nabelschnurwert und einer anschließend relativ deutlichen Konzentrationsabnahme einen nahezu parallelen Anstieg (siehe Abb. 17 und 18) entwickeln, um schließlich nicht mehr ganz übereinstimmend auf einen etwas niedrigeren Erwachsenenwert abzusinken.

Der sehr niedrige Spiegel von Methionin (83), der allerdings nur hier so ausgeprägt war, scheint diese Aminosäure als essentielle Komponente während der Wachstumsperiode zu betonen. Außer als Proteinbestandteil spielt Methionin in Form des S-Adenosylmethionins eine entscheidende Rolle bei der Synthese von Cholin, Kreatinin und anderen methylierten Komponenten. Dabei wird Methionin gut vom Gastrointestinaltrakt (3) resorbiert und in sehr kleinen Mengen im Urin ausgeschieden.

Die Interpretation der unterschiedlichen Konzentrationsänderungen im Aminosäurespektrum des Plasmas hat bisher, wie auch aus den vorangegangenen Literaturangaben zu erkennen ist, zu

keinem einheitlichen Bild geführt. In Anbetracht der komplexen Stoffwechselvorgänge, in die die einzelnen Aminosäuren eingehen, ist es nicht leicht, für die jeweiligen Veränderungen des "Aminosäurepools" eine entsprechende Erklärung zu finden.

Der Aminosäurespiegel ist abhängig von der Reifung und Entwicklung der mit dem Proteinumsatz zusammenhängenden Organ- und Stoffwechselfunktionen. Versuche an graviden Ratten und Kaninchen und deren Neugeborenen (ähnlicher Placentationstyp und Proteinumsatz wie bei Hominiden) (95) zeigten, daß die Intensität des Proteinumsatzes in der Leber bereits während der Pränatalperiode außerordentlich hoch ist, um zur Geburt hin abzusinken.

Der "turn-over" des "Aminosäurepools" als Ausdruck der Dynamik aller Körperproteine ist offenbar während der fetalen Proteinsynthese (61) besonders hoch. Die Analyse von mütterlichem und fetalem Blut ergibt höhere Werte für den fetalen Aminosäurespiegel (36).

In Anbetracht der enormen Wachstumsrate des fetalen Organismus scheint es nicht überraschend, daß die Aminosäuren durch die Placenta gegen ein Konzentrationsgefälle transportiert werden, d. h. die Placenta besitzt die Fähigkeit, einzelne Aminosäuren zugunsten des Feten zu konzentrieren (92, 116). Hohe Werte für die foeto-maternale Differenz werden bei Frühgeborenen beobachtet (36). Dies kann entweder als Ausdruck einer vorübergehenden Enzyminaktivität oder als reiches Substratangebot für die intensive Proteinsynthese gedeutet werden. CHRISTENSEN und STREICHER (16) erwähnen, daß diese Synthese durch einen erhöhten, zirkulierenden Spiegel an ungebundenen Aminosäuren begünstigt wird. SCHREIER (91) stellt schließlich fest, "... that the level of aminoacid in the fetal blood is a function of the growth rate of the fetus in utero".

CHRISTENSEN und STREICHER (16) berichten über eine direkte Korrelation zwischen Wachstumsrate eines Organismus und der Fähigkeit seiner Zellen, Aminosäuren zu inkorporieren. Bei der intensiv ablaufenden Proteinsynthese des wachsenden Neugeborenen wäre zu erwarten, daß es zu einer Konzentrationsverminderung der im Plasma vorkommenden Aminosäuren kommt, insbesondere wegen der ausgesprochen guten Konzentrationsfähigkeit der jugendlichen Zellen für Aminosäuren (17). Daß dennoch größtenteils eine Hyperaminoacidämie vorliegt, ließe sich durch eine vermehrte Aktivität der katabolen Vorgänge erklären. Eine gesteigerte proteolytische Aktivität würde zu einer Erhöhung des Aminosäurespiegels führen. Man fand aber vielmehr, daß die proteolytische Aktivität im fetalen Gewebe niedriger als im mütterlichen ist (74).

SCHREIER (92) nimmt deswegen an, daß die erhöhte Umsatzrate für alle Körperproteine während der fetalen Entwicklung zu einem Anstieg der Plasmaamino-säuren führt. Unterstützt wird diese Annahme dadurch, daß bei Krankheiten mit einer erhöhten Proteinumsatzrate (Leukämie, chirurgisches Trauma etc.) im allgemeinen eine Hyperaminoacidämie zu beobachten ist (71).

Die strukturelle und funktionelle Unreife des fetalen Organ-systems führt dazu, daß die Placenta und der mütterliche Organismus viele der für den Feten notwendigen Stoffwechselvorgänge übernimmt. Diese Funktionsübernahme hat allerdings zur Folge, daß verschiedene Stoffwechselwege nicht zeitgerecht einsatzbereit sind.

Im Zusammenhang mit den umfangreichen adaptiven Vorgängen werden neue Stoffwechselwege stimuliert, die es dem Neugeborenen ermöglichen, den Geburtsstress zu überleben. Es ist bekannt, daß der sog. "birth-stress" zu einer Steroid-Hormonausschüttung führt, die verschiedene Auswirkungen zeigt. Eine der Wirkungen führt zu einem deutlichen Einfluß auf die Zellmembran (121) und auf den Aminosäureumsatz, wobei der Aminosäurespiegel im Blut erhöht wird (12, 13).

In der unmittelbaren Postnatalperiode tritt ein Abfall der Eiweißneubildung ein, an dem fast alle Organproteine teilhaben. Nach der Ansicht von SCHREIER et al. (95) sinkt der Aminosäurepool etwa parallel zum Abfall der Proteinsynthese. Die Ursache könnte in der plötzlichen Unterbrechung des Placentakreislaufes und der damit verbundenen Verminderung des Angebotes an Energieträgern und Baustoffen, verbunden mit einer Umstellung des Energiestoffwechsels auf einen höheren  $O_2$ -Partialdruck, liegen.

Infolge weiterer Faktoren, wie Bildung und Sekretion der verdauenden Enzyme, Besiedelung des Darmes mit Bakterien etc., hält die Instabilität des Aminosäurespiegels über längere Zeit an. Die wohl hauptsächlich in der Leber lokalisierten enzymatischen Prozesse, Hormone und zentralen Mechanismen führen nach SCHREIER (92) erst ca. im 3. Monat p.n. zu einer gewissen Stabilisierung des Aminosäurestoffwechsels. Es ist bemerkenswert, daß etwa zur gleichen Zeit die Aktivität der Serumtransaminasen auf den Erwachsenenwert abfällt (105).

AURICCHIO et al. (5) konnten weiterhin zeigen, daß die Leber erst etwa im Alter von 30 Tagen die Fähigkeit erlangt, bestimmte Enzymaktivitäten zu entwickeln, die den Erwachsenenaktivitäten nahekommen. Dafür spricht auch, daß in der zweiten Hälfte des ersten Trimenons (G IV in Tab. 2) mehrere Aminosäuren eine signifikante Erhöhung aufweisen. Bis zum sechsten Lebensjahr wird in Übereinstimmung mit SCHREIER (90) oft ein Absinken der verschiedenen Aminosäuren im Nüchternplasma beobachtet.

Es ließ sich zeigen, daß für jede einzelne Aminosäure ein mehr oder weniger charakteristischer Plasmawert, abhängig vom Alter, regulatorisch festgelegt ist; bestimmte Aminosäuren zeigen dabei ein übereinstimmendes Verhalten. Für viele der signifikanten Veränderungen bedarf es noch einer exakten Interpretation, wobei dem unterschiedlichen Reifungsgrad bestimmter Enzymaktivitäten sicher die größte Bedeutung zukommt.

Die Notwendigkeit einer altersspezifischen Unterteilung, entsprechend den unterschiedlichen Reifungsvorgängen, der verschiedenen Aminosäurekonzentration im Kindesalter, hat sich deutlich gezeigt. Um aus dem zirkulierenden Aminosäurespiegel Schlüsse auf den Ernährungszustand, auf das Vorhandensein von angeborenen oder erworbenen Stoffwechselaberrationen und auf gewisse Umsatzstörungen einzelner Aminosäuren zu ziehen, bedarf es daher zuerst einer genauen Kenntnis derjenigen Veränderungen, die physiologischerweise in den verschiedenen Altersstufen vorkommen.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Von insgesamt 144 stoffwechselgesunden Kindern, 95 Ausgetragenen und 49 Frühgeborenen, wurde das Spektrum von 14 ungebundenen Aminosäuren im Plasma quantitativ bestimmt.

2. Eine systematische Unterteilung des gesamten Beobachtungszeitraumes, beginnend mit der Geburt bis hin zu den Erwachsenen, in sieben verschiedene Altersgruppen erlaubt eine exakte Angabe über die altersentsprechende Konzentration der Plasmaamino-säuren. Altersgruppe I enthält Probanden bis zu 24 Std. postnatal, Gruppe II = 1-3 Tage alte Neugeborene, Gruppe III = 4-14 Tage alte Säuglinge, Gruppe IV = 15-90 Tage alte Säuglinge - also bis zum Abschluß des ersten Trimenons. Gruppe V beinhaltet die 4-12 Monate alten Säuglinge, Gruppe VI die 1-5 Jahre alten Kleinkinder und Gruppe VII die 6-14 Jahre alten Schulkinder. Außerdem wurden die untersuchten Frühgeborenen in entsprechende Altersgruppen (F I - F IV) eingeteilt, wobei allerdings die letzte Gruppe nur bis zu 40 Tage alte Frühgeborene aufweist.

3. Als Analyseverfahren diente die zur Zeit genaueste Methode zur quantitativen Aminosäurebestimmung, die Elutionschromatographie an Ionenaustauschersäulen.

4. Beim Vergleich der einzelnen Altersgruppen wurden unterschiedliche, zum Teil statistisch signifikante Änderungen des Aminosäurespektrums gefunden.

Für Taurin und Threonin, weniger für Alanin und Valin, wurde ein bemerkenswert steiler Abfall von den relativ hohen Nabelschnurwerten innerhalb der ersten drei Tage gefunden. Ein auffallender Konzentrationsgipfel für fast alle Aminosäuren, korrelierend mit entsprechenden Enzymaktivitäten, wurde zwischen dem 15. und 90. Lebenstag gefunden. Im weiteren Verlauf kommt es nach unterschiedlichen Niveauschwankungen offenbar zu einer allgemeinen Konzentrationsverminderung, um

im Alter von 6-14 Jahren die Erwachsenenkonzentration zu erreichen, die für die meisten Aminosäuren in etwa der Ausgangskonzentration entspricht.

5. Als mögliche Ursachen der Konzentrationsänderungen werden verschiedene stoffwechselbiochemische Vorgänge, insbesondere das unterschiedliche, altersabhängige Einsetzen bestimmter Enzymsysteme, die mit dem Proteinumsatz zusammenhängen, diskutiert.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABDERHALDEN, E. und A. FODOR: Forschungen über Fermentwirkungen. II. Mitteilung: Studien über die Adsorption von Aminosäuren und Peptiden durch Tierkohle.  
Fermentforsch. 2 : 74 (1919)
2. ADAMS, B.A. and E.L. HOLMES: Absorption properties of synthetic resins.  
J. Soc. Chem. Ind. 54, 1 (1935)
3. ADIBI, S.A., S.J. GRAY and E. MENDEN: The kinetics of amino acid absorption and alteration of plasma composition of free amino acids after intestinal perfusion of amino acid mixtures.  
Amer. J. clin. Nutr. 20 : 24 (1967)
4. ARCHIBALD, R.M.: The enzymatic determination of glutamine.  
J. biol. Chem. 154 : 643 (1944)
5. AURICCHIO, S., E. QUAGLIARIELLO and A. RUBINO: On the presence of metabolites of the tryptophan-nicotinic acid chain in the urine of sucklings during the first month of life.  
Helv. Paed. Acta 15 : 479 (1960)
6. BEATON, G.H., D.M. CURRY and M.J. VEEN: Alanine-glutamic transaminase activity and protein metabolism.  
Arch. Biochem. 70 : 288 (1957)
7. BENSON, J.V.: Accelerated chromatographic analysis of amino acids in physiological fluids containing glutamine and asparagine.  
Anal. Biochem. 18 : 228 (1967)
8. BENSON, J.V. and J.A. PATTERSON: Accelerated automatic chromatographic analysis of amino acids on a spherical resin.  
Anal. Chem. 37 : 1108 (1965)
9. BERRY, H.K. and C.S. LEONARD: Plasma amino acids in full term infants.  
Amer. J. clin. Nutr. 19 : 99 (1966)

10. BLASIUS, E.: Die chemische Analyse. Band 46: Chromatographische Methoden in der analytischen und präparativen anorganischen Chemie unter besonderer Berücksichtigung der Ionenaustauscher.  
Stuttgart: Enke 1958
11. BORNER, K.: Analyse von Aminosäuren durch Säulenchromatographie an Anionenaustauschern.  
Z. klin. Chem. 4 : 212 (1966)
12. BUETOW, D.E. and B.H. LEVEDAHL: The relationship between steroid molecular structure and cell growth.  
Arch. Biochem. 86 : 34 (1960)
13. BUTENANDT, H.A., H. GÜNTHER und F. TURBA: Zur primären Stoffwechselwirkung des Testosterons.  
Z. physiol. Chem. 322 : 28 (1960)
14. BUTTERFIELD, L.J. and D. O'BRIEN: The effect of maternal toxaemia and diabetes on transplacental gradients of free amino acids.  
Arch. Dis. Childh. 38 : 326 (1963)
15. CHRISTENSEN, H.N. and E.L. LYND: The conjugated, non-protein amino acids of plasma. I. Postabsorptive concentrations of human plasma, serum and erythrocytes.  
J. biol. Chem. 163 : 741 (1946)
16. CHRISTENSEN, H.N. and J.A. STREICHER: Association between rapid growth and elevated cell concentrations of amino acids.  
J. biol. Chem. 175 : 95 (1948)
17. CHRISTENSEN, H.N., D.H. THOMPSON, S. MARKEL and M. SIDLEY: Decreasing amino acid hunger of human muscle with age.  
Proc. Soc. exp. Biol. 99 : 780 (1958)
18. CHRISTENSEN, P.J., J.W. DATE, F. SCHONLEYDER and K. VOLQUARTZ: Amino acids in blood plasma and urine during pregnancy.  
Scand. J. clin. Lab. Invest. 9 : 54 (1957)

19. COHEN, P.P. and G.L. HERKHUIS: Transamination in tumors, fetal tissues and regenerating liver.  
Cancer Res. 1 III : 620 (1941)
20. CONSDEN, R., A.H. GORDON and A.J.P. MARTIN: The identification of lower peptides in complex mixtures.  
Biochem. J. 41 : 590 (1947)
21. CONSDEN, R., A.H. GORDON and A.J.P. MARTIN: Qualitative analysis of proteins: a partition chromatographic method using paper.  
Biochem. J. 38 : 224 (1944)
22. CRUMPLER, H.R., C.E. DENT and O. LINDAN: The amino acid pattern in human foetal and maternal plasma at delivery.  
Biochem. J. 47 : 223 (1950)
23. DENT, C.E.: A study of the behaviour of some sixty amino acids and other ninhydrin-reacting substances on phenol-collidine filter-paper chromatograms with notes as to the occurrence of some of them in biological fluids.  
Biochem. J. 43 : 169 (1948)
24. DEUEL, H. und F. HOSTETTLER: Hundert Jahre Ionenaustausch. Experientia VI, 12 : 445 (1950)
25. DICKINSON, J.C., H. ROSENBLUM and P.B. HAMILTON: Ion-exchange chromatography of the free amino acids in the plasma of the newborn infant.  
Pediatrics 36 : 2 (1965)
26. DOOLAN, P.D., H.A. HARPER, M.E. HUTCHIN and W.W. SHREEVE: Renal clearance of eighteen individual amino acids in human subjects.  
J. clin. Invest. 34, 2 : 1247 (1955)
27. DORFNER, K.: 1. Ionenaustauschchromatographie.  
Akademie-Verlag Berlin 1963  
2. Ionenaustauscher - Eigenschaften und Anwendungen.  
Berlin: de Gruyter 1964

28. EDOZIEN, J.C., E.J. PHILLIPS and W.R.F. COLLIS: The free amino acids of plasma and urine in kwashiorkor.  
Lancet 1 : 615 (1960)
29. EVERED, D.F.: The excretion of amino acids by the human. A quantitative study with ion exchange chromatography.  
Biochem. J. 62 : 416 (1956)
30. FISCHER, G. und H. DÖRFEL: Zur quantitativen Auswertung der Papierchromatogramme von Eiweißhydrolysaten.  
Biochem. Z. 324 : 544 (1953)
31. FISHER, R.B., P.S. PARSONS and G.A. MORRISON: Quantitative paper chromatography.  
Nature 161 : 763 (1948)
32. FOREMAN, F.W.: Rapid volumetric methods for the estimation of amino acids, organic acids and organic bases.  
Biochem. J. 14 : 451 (1920)
33. FURUYA, H., D. MACHARA: Amino acid concentration in maternal and fetal serum.  
J. jap. obstet. gynec. Soc. 11 : 167 (1964)
34. GALE, E.F.: The bacterial amino acid decarboxylases.  
Advances Enzym. 6 : 1 (1946)
35. GEROK, W.: Quantitative Bestimmung der freien und gebundenen Aminosäuren im Blutserum durch Elutionschromatographie an Ionenaustauschern.  
Klin. Wschr. 23 : 1212 (1960)
36. GHADIMI, H. and P. PECORA: Free amino acids of cord plasma as compared with maternal plasma during pregnancy.  
Pediatrics 33 : 500 (1964)
37. GHADIMI, H. and P. PECORA: Plasma amino acids after birth.  
Pediatrics 34 : 182 (1964)
38. GLENDENNING, M.B., A.J. MARGOLIS and E.W. PAGE: Amino acid concentrations in fetal and maternal plasma.  
Amer. J. Obstet. Gynec. 81 : 591 (1961)

39. HAMILTON, P.B.: Ion exchange chromatography of amino acids: effect of resin particle size on column performance.  
Anal. Chem. 30 : 914 (1958)
40. HAMILTON, P.B.: Ion exchange chromatography of amino acids: study of effects of high pressures and fast flow rates.  
Anal. Chem. 32 : 1779 (1960)
41. HAMILTON, P.B., D.C. BOGUE and R.A. ANDERSON: Ion exchange chromatography of amino acids: analysis of diffusion (mass transfer) mechanism.  
Anal. Chem. 32 : 1782 (1960)
42. HAMILTON, P.B.: Ion exchange chromatography of amino acids: a single column, high resolving, fully automatic procedure.  
Anal. Chem. 35 : 2055 (1963)
43. HANNIG, K.: Erfahrungen mit der quantitativen Aminosäurenbestimmung an Ionenaustauschersäulen und automatische Registrierung der Ergebnisse.  
Clin. Chim. Acta 4 : 51 (1959)
44. HARPER, H.A., M.E. HUTCHIN and J.R. KIMMEL: Concentration of nineteen amino acids in plasma and urine of fasting normal males.  
Proc. Soc. exp. Biol. 80 : 768 (1952)
45. HARPER, H.A. zit. in ANDREWS, B.F., O.C. BRUTON and L. de BAARE: Serum amino acid nitrogen in infancy and childhood.  
J. Pediat. 60, 2 : 201 (1962)
46. HENDERSON, L.M. and E.E. SNELL: A uniform medium for determination of amino acids with various microorganisms.  
J. biol. Chem. 172 : 15 (1948)
47. HENDERSON, L.M., E.E. SNELL and W.L. BRICKSON: A micro-method for the microbiological determination of amino acids.  
J. biol. Chem. 172 : 31 (1948)

48. HIER, W.H. and O. BERGEIM: The microbiological determination of certain free amino acids in human and dog plasma.  
J. biol. Chem. 163 : 129 (1946)
49. HINSBERG, K. und K. LANG: Medizinische Chemie für den klinischen und theoretischen Gebrauch.  
Urban u. Schwarzenberg 1951
50. HIRS, C.H.W., S. MOORE and W.H. STEIN: Isolation of amino acids by chromatography on ion exchange columns; use of volatile buffers.  
J. biol. Chem. 195 : 669 (1952)
51. HOLT, L.E. jr. and S.E. SNYDERMAN: Anomalies of amino acid metabolism; in H.N. MUNRO and J.B. ALLISON (Eds.): Mammalian protein metabolism.  
Academic Press, New York Vol. II : 321 (1964)
52. HUISMAN, T.H.J.: The concentration of different amino acids in the blood plasma in children suffering from rickets and scurvy.  
Pediatrics 14 : 245 (1954)
53. JONXIS, J.H.P.: Aminoacidurie.  
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 8 : 169 (1957)
54. KIRSNER, J.B., A.L. SHEFFNER and W.L. PALMER: Studies on amino acid excretion in man. II. Amino acid levels in plasma and urine of normal men fed diets of varying protein content.  
J. clin. Invest. 28 : 716 (1949)
55. KIRSTEN, E. und R. KIRSTEN: Analytische Chromatographie von Aminosäuren in der Größenordnung des Nanomols.  
Biochem. Z. 339 : 287 (1964)
56. KNAUFF, H.G. und P. SCHABERT: Zur Quantitativen Aminosäurebestimmung in Körperflüssigkeiten und Organextrakten nach Elutionschromatographie an Ionenaustauschersäulen mit automatischer Registrierung der Ergebnisse.  
Klin. Wschr. 38 : 1206 (1960)

57. KNAUFF, H.G., P. DIETERLE und H. ZICKGRAF: Quantitative Bestimmung von 21 freien Plasma-Aminosäuren bei gesunden Versuchspersonen.  
Z. physiol. Chem. 316 : 186 (1959)
58. KRETCHMER, N., S.Z. LEVINE, H. McNAMARA and H.L. BARNETT: Certain aspects of tyrosine metabolism in the young.  
I. The development of the tyrosine oxidizing system in human liver.  
J. clin. Invest. 2 : 236 (1956)
59. KRETCHMER, N.: Enzymatic patterns during development. An approach to a biochemical definition of immaturity.  
Pediatrics 23 : 606 (1959)
60. LA DU, B.N., R.R. HOWELL, P.J. MICHAEL and E.K. SOBER: A quantitative micromethod for the determination of phenylalanine and tyrosine in blood and its application in the diagnosis of Phenylketonuria in infants.  
Pediatrics 31 : 39 (1963)
61. LICHTENSTEIN, A.: Untersuchungen am Nabelschnurblut bei Frühgeborenen und ausgetragenen Kindern mit besonderer Berücksichtigung der Aminosäuren.  
Z. Kinderheilk. 51 : 748 (1931)
62. LINDBLAD, B.S. and A. SALDESTEN: The normal venous plasma free amino acid levels of non-pregnant woman and of mother and child during delivery.  
Acta pediat. (Uppsala) 56 : 37 (1967)
63. LINNEWER, F.: Die postnatale Evolution des Menschen als molekularbiologisches Problem.  
(Schallplatte der Firma Nestlé)
64. LINNEWER, F., W. BARTHELMAI und G. WENCK: Über Erfahrungen mit der vollautomatischen Aminosäuren-Analyse im Ultra-Mikrobereich.  
Klin. Wschr. 47 : 971 (1969)
65. LINNEWER, F.: Erbliche Stoffwechselkrankheiten; aus: Lehrb d. Kinderheilk. E. FEER u. G. JOPPICH - Stuttgart: G. Fischer 1971

66. LITTLE, J.D., E. GOETTSCH, D.M. GREELY, W.M. GRIM and P. DUNBAR: Amino acid studies III. Plasma aminoacid retention as evidence of impaired liver function. Investigations in children with nephrosis and liver disease. J. clin. Invest. 22 : 169 (1943)
67. MACFADYEN, D.A.: Determination of amino acids in plasma by the ninhydrin-carbon dioxide reaction without removal of proteins. J. biol. Chem. 145 : 387 (1942)
68. MARTIN, A.J.P. and R.L.M. SYNYE: A new form of chromatogram employing to liquid phases. Biochem. J. 35 : 1358 (1941)
69. MATHEWS, J. and M.W. PARTINGTON: The plasma tyrosine levels of premature babies. Arch. Dis. Childh. 39 : 371 (1964)
- 69a. MATTHIAS, W. und J. WAGNER: Überprüfung der Leistungsfähigkeit der zur Zeit gebräuchlichsten Aminosäurebestimmungsmethoden im Rahmen eines internationalen Vergleiches. J. Chromatogr. 26 : 41 (1967)
70. MCMENAMY, R.H., C.C. LUND and J.L. ONCLEY: Unbound amino acid concentrations in human blood plasma. J. clin. Invest. 36 : 1672 (1957)
71. MCMENAMY, R.H., C.C. LUND and D.F.H. WALLACH: Unbound amino acid concentrations in plasma, erythrocytes, leukocytes and urine of patients with leukemia. J. clin. Invest. 39 : 1688 (1960)
72. MCMURRAY, W.C., J.C. RUTHBUN, F. MOHYUDDIN and S.J. KROEGLER: Citrullinuria. Pediatrics 32 : 347 (1963)
73. MENKES, J. and M.E. AVERY: The metabolism of phenylalanine and tyrosine in the premature infant. Bull. Johns Hopk. Hosp. 113 : 301 (1963)
74. MERTEN, R.: Die Klinik und Chemie der Proteinasen des menschlichen und tierischen Organismus, ihre besondere Bedeutung in seinen Abwehrleistungen und in der klinischen Diagnostik. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk., Neue Folge 2 : 49 (1951)

75. MONDINO, A.: A new system of automatic amino acid analysis.  
J. Chromatogr. 30 : 100 (1967)
76. MOORE, S. and W.H. STEIN: Chromatography of amino acids on starch columns. Solvent mixtures for the fractionation of protein hydrolysates.  
J. biol. Chem. 178 : 53 (1949)
77. MOORE, S. and W.H. STEIN: Photometric ninhydrin method for use in the chromatography of amino acids.  
J. biol. Chem. 176 : 367 (1948)
78. MOORE, S. and W.H. STEIN: Chromatography of amino acids on sulfonated polystyrene resins.  
J. biol. Chem. 192 : 663 (1951)
79. MOORE, S. and W.H. STEIN: Procedures for the chromatographic determination of amino acids on four percent cross-linked sulfonated polystyrene resins.  
J. biol. Chem. 211 : 893 (1954)
80. MOORE, S., D.H. SPACKMANN and W.H. STEIN: Chromatography of amino acids on sulfonated polystyrene resins.  
Anal. Chem. 30 : 1185 (1958)
81. MÜLLER, G. und P. JÜRGENS: Automatische Aminosäure-Analyse physiologischer Flüssigkeiten.  
Z. klin. Chem. 3 : 57 (1965)
82. MÜTING, D.: Der Aminosäurehaushalt des Menschen.  
Arzneimittelforsch, 8. Beiheft (1958)
83. NICCLAIDOU, M., C.C. LUND and McMENAMY, R.H.: Unbound amino acid concentrations in plasma and erythrocytes of normal children and of cord blood.  
Arch. Biochem. Biophys. 96 : 613 (1962)
84. NOALL, M.W., T.R. RIGGS, L.M. WALKER and H.N. CHRISTENSEN: The endocrine control of amino acid transfer.  
Science 126 : 1002 (1957)
85. NYHAN, W.L., M. BORDEN and B. CHILDS: Idiopathic hyperglycinemia: a new disorder of amino acid metabolism.  
Pediatrics 27 : 539 (1961)

86. O'BRIEN, D. and L.J. BUTTERFIELD: Further studies on renal tubular conservation of free amino acids in early infancy.  
Arch. Dis. Childh. 38 : 437 (1963)
87. PIEZ, K.A. and L. MORRIS: A modified procedure for the automatic analysis of amino acids.  
Anal. Biochem. 1 : 187 (1960)
88. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden.  
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968
89. SCHREIER, K. und H. PLÜCKTHUN: Über die Aminosäuren.  
I. Übersicht über ihren Stoffwechsel und ihre physiologische Bedeutung. II. Bericht über Untersuchungen des Aminosäuregehaltes in Blut und Urin.  
Z. Kinderheilk. 67 : 480 (1950)
90. SCHREIER, K. und PLÜCKTHUN, H.: Untersuchungen über den Gehalt an freien Aminosäuren in Serum und Urin.  
Biochem. Z. 320 : 447 (1950)
91. SCHREIER, K.: Some peculiarities of amino acid metabolism in infancy and early childhood.  
J. Pediat. 46 : 86 (1955)
92. SCHREIER, K.: The behaviour of amino acids in body fluids during development and growth: physiology and pathology in amino acid pools (Ed. J.T. HOLDEN) p. 263  
New York: Elsevier 1962
93. SCHREIER, K. und U. PORATH: Eiweißsynthese in der Prä- und Postnatalperiode. In: Fortschritte der Pädiologie von F. LINNEWEH, Bd. I, S. 11-30 (1965)
94. SCHWEIGERT, B.S. and E.E. SNELL: Microbiologic methods for the estimation of amino acids.  
Nutr. Abstr. and Rev. 16 : 497 (1947)
95. SCRIVER, C.R.: Diagnosis and treatment: Interpreting the positive screening test in the newborn infant.  
Pediatrics 39 : 764 (1967)

96. SELMA, E. and M.D. SNYDERMAN: Metabolism of amino acids.  
Pediatrics 21 : 117 (1958)
97. SERINI, F., H. McNAMARA, M. SHIBUYA, N. KRETCHMER and  
H.L. BARNETT: Concentration in plasma and rate of urinary  
excretion of amino acids in premature infants.  
Pediatrics 15 : 575 (1955)
98. SHEMIN, D.: Amino acid determinations on cytrulline bovine  
and human serum albumin by the isotope dilution method.  
J. biol. Chem. 159 : 439 (1945)
99. SNYDERMAN, S.E., A. BOYER, E. ROITMAN, L.E. HOLT Jr. and  
P.H. PROSE: The histidine requirements of the infant.  
Pediatrics 31 : 786 (1963)
100. SNYDERMAN, S.E., L.E. HOLT Jr., P.M. NARTON, E. ROITMAN  
and S.V. PHANSALKAR: The plasma aminogram. I. Influence of  
the level of protein intake and a comparison of whole  
protein and amino acid diets.  
Pediat. Res. 2 : 131 (1968)
101. SÖRENSEN, S.P.L.: Enzymstudien. I. Über die quantitative  
Messung proteolytischer Spaltungen: Die Formoltitrie-  
rung.  
Biochem. Z. 7 : 45 (1907)
102. SOUPART, P.: Free amino acids of blood and urine in the  
human: In: J.T. HOLDEN (Ed.): Amino acid pools. p. 220  
Amsterdam: Elsevier 1962
103. SPACKMANN, D.H., W.H. STEIN and S. MOORE: Automatic record-  
ing apparatus for use in chromatography of amino acids.  
Fed. Proc. 15 : 358 (1956)
104. SPACKMANN, D.H., W.H. STEIN and S. MOORE: Automatic record-  
ing apparatus for use in the chromatography of amino  
acids.  
Anal. Chem. 30 : 1190 (1958)
105. STAVE, U.: Transaminasen und glykolytische Fermente im Se-  
rum von Neugeborenen, Säuglingen und Kindern.  
Z. Kinderheilk. 81 : 472 (1958)

106. STEIN, W.H. and S. MOORE: Chromatography of amino acids on starch columns. Separation of phenylalanine, Leucine, Isoleucine, Methionin, Tyrosin and Valine.  
J. biol. Chem. 176 : 337 (1948)
107. STEIN, W.H. and S. MOORE: The free amino acids of human blood plasma.  
J. biol. Chem. 211 : 915 (1954)
108. STEIN, W.H. and S. MOORE: A modified ninhydrin reagent for the photometric determinations of amino acids and related compounds.  
J. biol. Chem. 211 : 907 (1954)
109. TISCHLUS, A.: A new method for adsorption analysis of solutions.  
Ark. Kemi. Min. Geol. 14 B Nr. 22 (1940)
110. TRISTRAM, G.R.: Amino acid composition of purified proteins.  
Advances in Prot. Chem. 5 : 84 (1949)
111. TSWETT, M.: Adsorptionsanalyse und chromatographische Methode. Anwendung auf die Chemie des Chlorophylls.  
Ber. dtsh. Bot. Ges. 24 : 384 (1906)
112. TURBA, F.: Chromatographische Methoden in der Protein-Chemie.  
Berlin: Springer 1954
113. VAN SLYKE, D.D.: A method for quantitative determination of aliphatic amino groups.  
J. biol. Chem. 9 : 185 (1911)
114. VAN SLYKE, D.D. and G.M. MEYER: The amino acid nitrogen of the blood. Preliminary experiments on protein assimilation.  
J. biol. Chem. 12 : 399 (1912)
115. VAN SLYKE, D.D., D.A. McFADYEN and P. HAMILTON: Determination of free amino acids by titration of the carbon dioxide formed in the reaction with ninhydrin.  
J. biol. Chem. 141 : 671 (1941)

116. WAISMAN, H.A. and G.R. KERR: Amino acid and protein metabolism in the developing fetus and the newborn infant. *Pediat. Clin. North America* 12, 3 : 551 (1965)
117. WALDSCHMIDT, L. und F. TURBA: Verfahren der Trennung von Peptidgemischen. *J. prakt. Chem.* 156 : 55 (1940)
118. WEIL, H. und T.J. WILLIAMS: Der Ursprung der Papierchromatographie. *Naturwissenschaften* 40, 1 (1953)
119. WESTALL, R.G., E. ROITMAN, C. de la PENA, H. RASMUSSEN, J. CRAVIOTO, F. GOMEZ and L.E. HOLT Jr.: The plasma amino acids in malnutrition: Preliminary observations. *Arch. Dis. Childh.* 33 : 499 (1958)
120. WIELAND, T. und E. FISCHER: Über Elektrophorese auf Filterpapier (Trennung von Aminosäuren nach ihren Kupferkomplexen). *Naturwissenschaften* 35 : 29 (1948)
121. WILBRANDT, W.: Die Bedeutung der Corticosteroide für Ionen-transporte. *Schweiz. med. Wschr.* 89 : 363 (1959)
122. WIRTSCHAFTER, Z.T.: Free amino acids in human amniotic fluid, fetal and maternal serum. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 76 : 1219 (1958)

| Aminosäure  | Menge(r)<br>in 0,4ml | Nr. der Chromatogramme |    |     |    |    |    |      | MW     | in % vom M |
|-------------|----------------------|------------------------|----|-----|----|----|----|------|--------|------------|
|             |                      | I                      | II | III | IV | V  | VI |      |        |            |
| Tau         | 80                   | 48                     | 52 | 50  | 46 | 49 | 50 | 49,2 | ± 4,14 |            |
| Asp         | 133                  | 69                     | 72 | 71  | 70 | 70 | 66 | 69,7 | ± 3,15 |            |
| Thr         | 119                  | 75                     | 78 | 75  | 74 | 79 | 72 | 75,5 | ± 3,41 |            |
| Ser         | 105                  | 75                     | 78 | 74  | 72 | 77 | 76 | 75,3 | ± 2,84 |            |
| Glu         | 147                  | 70                     | 75 | 72  | 68 | 70 | 73 | 71,3 | ± 3,50 |            |
| Pro         | 115                  | 22                     | 21 | 20  | 20 | 21 | 22 | 21,0 | ± 4,23 |            |
| Gly         | 75                   | 68                     | 67 | 68  | 66 | 70 | 72 | 68,5 | ± 3,13 |            |
| Ala         | 89                   | 65                     | 68 | 69  | 69 | 71 | 70 | 68,7 | ± 1,64 |            |
| Cys         | 121                  | 38                     | 43 | 40  | 40 | 39 | 41 | 40,2 | ± 4,28 |            |
| Val         | 117                  | 76                     | 81 | 77  | 78 | 74 | 80 | 77,7 | ± 3,30 |            |
| Met         | 149                  | 68                     | 71 | 68  | 67 | 66 | 70 | 68,3 | ± 2,72 |            |
| I-Leu       | 131                  | 82                     | 83 | 81  | 84 | 78 | 77 | 80,8 | ± 3,43 |            |
| Leu         | 131                  | 77                     | 79 | 78  | 76 | 80 | 78 | 78,0 | ± 1,80 |            |
| Tyr         | 181                  | 73                     | 77 | 75  | 72 | 72 | 77 | 74,3 | ± 3,12 |            |
| Phe         | 165                  | 76                     | 75 | 74  | 79 | 76 | 80 | 76,7 | ± 3,04 |            |
| <hr/>       |                      |                        |    |     |    |    |    |      |        |            |
| M = ± 3,17% |                      |                        |    |     |    |    |    |      |        |            |

Tabelle I : Ermittlung der Fehlerbreite von Aminosäuretestgemischen  
(Zahlenangaben in Planimetereinheiten)

Alters-

| Gruppe:                   | GI: 1 Tag    | GII: 1-3 Tage | GIII: 4-14 Tage | GIV: 15-90 Tage | GV: 4-12 Mon. | GVI: 1-5 Jahre | GVII: 6-14 Jahre |
|---------------------------|--------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|----------------|------------------|
| Amino-säure               | $\bar{x}$    | $\bar{x}$     | $\bar{x}$       | $\bar{x}$       | $\bar{x}$     | $\bar{x}$      | $\bar{x}$        |
|                           | s            | s             | s               | s               | s             | s              | s                |
|                           | n            | n             | n               | n               | n             | n              | n                |
|                           |              |               |                 |                 |               |                |                  |
| Tau                       | 2,00 0,34 12 | 0,85 0,23 10  | 0,67 0,15 11    | 0,92 0,53 15    | 0,60 0,14 8   | 0,59 0,12 11   | 0,71 0,09 13     |
| Thr                       | 3,38 0,93 10 | 1,19 0,41 8   | 1,28 0,35 10    | 1,76 0,60 16    | 1,19 0,27 10  | 1,14 0,40 9    | 1,34 0,41 13     |
| Ser + Asp-NH <sub>2</sub> | 4,84 1,06 12 | 5,80 0,83 10  | 5,34 1,28 11    | 6,04 0,98 15    | 5,17 0,60 10  | 5,32 0,64 9    | 5,19 0,83 12     |
| Glu                       | 0,96 0,39 11 | 0,56 0,17 10  | 0,76 0,28 13    | 1,23 0,37 16    | 1,20 0,45 8   | 0,78 0,23 9    | 0,34 0,11 13     |
| Pro                       | 2,49 0,40 13 | 2,54 0,54 10  | 3,05 0,51 11    | 4,11 1,02 14    | 3,43 0,84 10  | 3,04 0,60 10   | 3,11 0,79 11     |
| Gly                       | 1,78 0,36 11 | 2,14 0,47 10  | 1,75 0,52 12    | 1,54 0,61 16    | 1,49 0,34 9   | 1,92 0,36 9    | 1,63 0,50 12     |
| Ala                       | 3,50 0,72 11 | 1,99 0,41 8   | 2,21 0,45 11    | 4,32 0,92 15    | 3,92 1,03 10  | 4,02 0,76 10   | 3,39 0,99 12     |
| Cys                       | 0,99 0,16 7  | 1,26 0,77 9   | 1,09 0,38 8     | 0,81 0,27 13    | 0,88 0,30 7   | 0,75 0,23 6    | 1,02 0,66 5      |
| Val                       | 2,64 0,40 11 | 1,23 0,19 9   | 2,14 0,37 9     | 2,75 0,79 14    | 2,64 0,54 9   | 2,03 0,30 9    | 2,84 0,54 11     |
| Met                       | 0,43 0,13 9  | 0,34 0,23 6   | 0,50 0,15 12    | 0,58 0,17 16    | 0,38 0,10 12  | 0,35 0,09 11   | 0,35 0,11 13     |
| I-Leu                     | 0,75 0,20 13 | 0,43 0,10 11  | 0,74 0,31 12    | 1,08 0,32 16    | 0,93 0,22 9   | 0,65 0,14 10   | 0,77 0,19 11     |
| Leu                       | 1,36 0,42 12 | 0,81 0,15 9   | 1,28 0,34 12    | 2,12 0,62 17    | 1,49 0,35 10  | 1,17 0,18 9    | 1,47 0,40 12     |
| Tyr                       | 1,02 0,41 10 | 1,44 0,29 8   | 1,55 0,58 11    | 1,78 0,46 12    | 1,42 0,24 8   | 0,87 0,21 10   | 1,11 0,25 11     |
| Phe                       | 1,07 0,17 9  | 0,83 0,18 10  | 0,88 0,25 13    | 1,28 0,30 14    | 1,22 0,20 9   | 0,79 0,07 8    | 0,86 0,38 11     |

Tabelle II : Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (s) freier Aminosäuren im Plasma (mg/100 ml)

von stoffwechselgesunden Kindern. (n = Anzahl der Probanden)

Altersgruppe: F I : 1 Tag F II : 1 - 3 Tage F III : 4 - 14 Tage F IV : 15 - 40 Tage

| Aminosäure                  | $\bar{x}$ | s    | n  | $\bar{x}$ | s    | n  | $\bar{x}$ | s    | n  | $\bar{x}$ | s    | n  |
|-----------------------------|-----------|------|----|-----------|------|----|-----------|------|----|-----------|------|----|
| Taurin                      | 2,61      | 0,97 | 9  | 0,91      | 0,23 | 10 | 1,00      | 0,26 | 9  | 0,83      | 0,23 | 13 |
| Threonin                    | 2,28      | 1,05 | 10 | 1,23      | 0,29 | 8  | 1,53      | 0,28 | 9  | 1,67      | 0,57 | 12 |
| Serin-Asp-NH <sub>2</sub> * | 4,40      | 1,30 | 10 | 5,00      | 0,70 | 10 | 5,01      | 0,96 | 12 | 4,16      | 0,89 | 13 |
| Glutaminsäure               | 1,28      | 0,80 | 10 | 1,50      | 1,04 | 8  | 0,83      | 0,18 | 8  | 1,04      | 0,41 | 11 |
| Prolin                      | 2,77      | 0,45 | 9  | 2,73      | 0,36 | 10 | 2,67      | 0,40 | 10 | 3,11      | 0,74 | 12 |
| Glycin                      | 1,93      | 0,52 | 11 | 2,40      | 1,07 | 10 | 1,72      | 0,35 | 9  | 1,29      | 0,37 | 12 |
| Alanin                      | 3,42      | 0,96 | 8  | 1,93      | 0,39 | 10 | 2,06      | 0,34 | 9  | 2,43      | 0,94 | 9  |
| Cystin                      | 0,73      | 0,26 | 11 | 0,62      | 0,10 | 7  | 1,08      | 0,33 | 9  | 0,76      | 0,23 | 10 |
| Valin                       | 1,26      | 0,53 | 10 | 1,58      | 1,03 | 8  | 1,76      | 0,26 | 8  | 1,54      | 0,44 | 11 |
| Methionin                   | 0,42      | 0,10 | 11 | 0,47      | 0,09 | 10 | 0,32      | 0,08 | 8  | 0,39      | 0,20 | 11 |
| Iso-Leucin                  | 0,74      | 0,45 | 12 | 0,54      | 0,14 | 10 | 0,50      | 0,18 | 11 | 0,67      | 0,25 | 11 |
| Leucin                      | 1,09      | 0,49 | 11 | 1,08      | 0,20 | 8  | 1,09      | 0,29 | 9  | 1,24      | 0,13 | 11 |
| Tyrosin                     | 1,40      | 0,39 | 10 | 2,31      | 0,66 | 7  | 1,64      | 0,93 | 8  | 1,13      | 0,44 | 11 |
| Phenylalanin                | 1,10      | 0,33 | 10 | 0,93      | 0,18 | 10 | 0,74      | 0,15 | 8  | 0,77      | 0,41 | 11 |

Tabelle IV : Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (s) freier Aminosäuren im Plasma

(mg/100 ml) von stoffwechselgesunden Frühgeborenen (n = Anzahl der Probanden)

## SIMULTANE KONFIDENZINTERVALLE; SCHEFFE-TEST

EINGABE: K=ZAHL DER GRUPPEN

IRRUMSWAHRSCHEINLICHKEIT P UND  $F(1-P; K-1, N-K)$ 

7 = K = ZAHL DER GRUPPEN

ALANIN

| UMFANG | MITTELWERT | VARIANZ |
|--------|------------|---------|
| 11     | 3.4981     | 0.5230  |
| 8      | 1.9925     | 0.4086  |
| 11     | 2.209      | 0.1994  |
| 15     | 4.32       | 0.8614  |
| 10     | 3.9227     | 1.0786  |
| 10     | 4.0189     | 0.5758  |
| 12     | 3.39       | 0.9944  |

GESAMTZAHL DER MESSUNGEN = N = +77

FREIHEITSGRADE K - 1 = +6 N - K = +70

GESAMTVARIANZ INNERHALB DER GRUPPEN = +0.685311E+0

IRRUMSWAHRSCHEINLICHKEIT P = 0.05

 $F(1 - P; K - 1, N - K) = 2.25$ 

| INDIZES |    | DIFFERENZEN  | KONFIDENZINTERVALL |              |    |
|---------|----|--------------|--------------------|--------------|----|
| +1      | +2 | +0.150559E+1 | +0.922580E-1       | +0.291894E+1 | sn |
| +1      | +3 | +0.128909E+1 | -0.787115E-2       | +0.258606E+1 |    |
| +1      | +4 | -0.821901E+0 | -0.202931E+1       | +0.385511E+0 |    |
| +1      | +5 | -0.424600E+0 | -0.175359E+1       | +0.904397E+0 |    |
| +1      | +6 | -0.520802E+0 | -0.184979E+1       | +0.808196E+0 |    |
| +1      | +7 | +0.108099E+0 | -0.116156E+1       | +0.137776E+1 |    |
| +2      | +3 | -0.216500E+0 | -0.162984E+1       | +0.119684E+1 |    |
| +2      | +4 | -0.232750E+1 | -0.365913E+1       | -0.995868E+0 | sh |
| +2      | +5 | -0.193019E+1 | -0.337298E+1       | -0.487412E+0 |    |
| +2      | +6 | -0.202640E+1 | -0.346918E+1       | -0.583613E+0 |    |
| +2      | +7 | -0.139750E+1 | -0.278582E+1       | -0.917721E-2 |    |
| +3      | +4 | -0.211100E+1 | -0.331841E+1       | -0.903588E+0 |    |
| +3      | +5 | -0.171369E+1 | -0.304269E+1       | -0.384701E+0 |    |
| +3      | +6 | -0.180990E+1 | -0.313889E+1       | -0.480903E+0 | sh |
| +3      | +7 | -0.118099E+1 | -0.245066E+1       | +0.886612E-1 |    |
| +4      | +5 | +0.397301E+0 | -0.844452E+0       | +0.163905E+1 |    |
| +4      | +6 | +0.301100E+0 | -0.940653E+0       | +0.154285E+1 |    |
| +4      | +7 | +0.930000E+0 | -0.248029E+0       | +0.210803E+1 |    |
| +5      | +6 | -0.962010E-1 | -0.145647E+1       | +0.126407E+1 |    |
| +5      | +7 | +0.532700E+0 | -0.769662E+0       | +0.183506E+1 |    |
| +6      | +7 | +0.628901E+0 | -0.673461E+0       | +0.193126E+1 |    |

Tabelle V Beispiel eines statistischen Auswertungsbogens für die Aminosäure Alanin

| Nr. | Tau  | Thr  | Ser  | Glu  | Pro  | Gly  | Ala  | Cys  | Val  | Met  | I-Leu | Ieu  | Tyr  | Phe  |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| 1   | 1,85 | 2,86 | 4,36 | 1,23 | 2,57 | .... | .... | .... | 2,29 | 0,41 | 0,88  | 1,55 | 0,89 | 0,85 |
| 2   | 1,71 | .... | .... | 0,72 | 1,80 | 1,54 | 2,66 | .... | .... | .... | 0,49  | 0,97 | 0,62 | 0,81 |
| 3   | 2,00 | .... | 3,93 | 0,99 | 3,06 | 1,22 | 3,15 | .... | 2,01 | .... | 0,46  | 0,71 | .... | .... |
| 4   | 1,73 | 4,48 | 6,14 | 0,88 | 2,62 | 2,25 | 4,31 | .... | 3,13 | 0,65 | 1,04  | 1,83 | 0,92 | 1,20 |
| 5   | 1,76 | 3,87 | 5,78 | .... | 2,34 | 2,23 | .... | 1,02 | 3,34 | 0,46 | 0,89  | 1,56 | 0,55 | 1,19 |
| 6   | 2,15 | 2,96 | 5,25 | 0,76 | 2,18 | 1,84 | 2,96 | 0,94 | 2,37 | 0,46 | 0,59  | 1,06 | 0,88 | 1,06 |
| 7   | 2,22 | 2,39 | 3,79 | 1,04 | 2,29 | 1,36 | 3,49 | 0,97 | 2,61 | 0,59 | 1,04  | .... | 1,48 | .... |
| 8   | 2,00 | 4,59 | 5,65 | 1,83 | 2,95 | 1,92 | 4,48 | 0,89 | 2,91 | 0,39 | 0,89  | 1,84 | 1,87 | 1,36 |
| 9   | 2,05 | 4,34 | 6,07 | 0,59 | 3,09 | 1,87 | 4,41 | .... | 2,87 | .... | 0,93  | 1,65 | .... | .... |
| 10  | 2,28 | 3,72 | 3,36 | 0,68 | 1,87 | 1,64 | 3,31 | 0,85 | 2,41 | 0,33 | 0,69  | 1,11 | 0,59 | 0,99 |
| 11  | .... | 2,38 | 3,93 | .... | 2,48 | .... | 4,17 | 0,95 | 2,32 | 0,31 | 0,69  | 1,97 | .... | .... |
| 12  | 1,52 | 2,16 | 5,98 | 0,94 | 2,51 | 2,21 | 2,53 | 1,34 | 1,38 | .... | 0,57  | 0,89 | 1,30 | 1,02 |
| 13  | 2,80 | 2,20 | 3,79 | 0,89 | 2,67 | 1,49 | 3,01 | 0,17 | 2,71 | 0,26 | 0,59  | 1,25 | 0,68 | 1,13 |

Tabelle VI : Konzentration freier Aminosäuren im Plasma (mg/100 ml) von stoffwechselgesunden

Kindern : 0 < 1 Tag

(die nicht aufgeführten Werte waren aus methodischen Gründen nicht exakt verwertbar)

| Nr. | Alter in<br>Tagen | Tau  | Thr  | Ser  | Glu  | Pro  | Gly  | Ala  | Cys  | Val  | Met  | I-Leu             | Ieu  | Tyr  | Phe  |
|-----|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| 1   | 2                 | 1,23 | 1,01 | 4,12 | .... | .... | 1,68 | 1,41 | 0,97 | 1,34 | 0,55 | 0,56              | 0,91 | 1,83 | 0,96 |
| 2   | 2                 | 1,04 | 0,61 | 6,26 | 0,90 | 2,21 | 1,86 | 1,76 | .... | 1,42 | 0,47 | 0,47              | 0,87 | 1,78 | 1,09 |
| 3   | 1                 | .... | 0,83 | 6,74 | 0,57 | 1,99 | 2,25 | 2,71 | 0,95 | 1,16 | 0,24 | 0,44              | 0,67 | 1,23 | 1,03 |
| 4   | 1                 | 0,64 | 1,33 | 6,09 | 0,45 | 2,99 | 2,53 | .... | 0,79 | 1,13 | 0,10 | 0,41              | 0,63 | 1,54 | 0,69 |
| 5   | 3                 | 0,53 | .... | .... | 0,28 | 1,66 | .... | .... | 0,87 | 0,95 | .... | 0,29              | 0,58 | 1,02 | 0,54 |
| 6   | 3                 | 0,93 | .... | .... | .... | .... | .... | .... | .... | .... | .... | 0,29 <sup>1</sup> | 0,92 | .... | .... |
| 7   | 3                 | 0,70 | 1,66 | 4,78 | 0,50 | 2,79 | 1,51 | 2,36 | 1,70 | 1,03 | 0,08 | 0,38              | 0,95 | 1,14 | 0,71 |
| 8   | 1                 | 0,90 | 1,07 | 6,19 | 0,50 | 2,29 | 2,05 | 1,95 | 1,22 | .... | .... | 0,34              | .... | 1,53 | 0,69 |
| 9   | 2                 | 0,96 | .... | 6,05 | 0,72 | 2,5  | 2,62 | 1,66 | 1,38 | 1,21 | .... | 0,44              | 0,78 | .... | 0,95 |
| 10  | 2                 | 1,02 | 1,18 | 5,28 | 0,50 | 2,39 | 2,62 | 1,7  | 1,70 | 1,25 | .... | 0,44              | .... | 1,41 | 0,87 |
| 11  | 2                 | 0,55 | .... | 5,85 | 0,65 | 3,18 | 1,58 | .... | 1,62 | .... | .... | ....              | .... | .... | 0,86 |
| 12  | 1                 | .... | 1,83 | 6,66 | 0,58 | 3,39 | 2,77 | 2,12 | .... | 1,57 | 0,61 | 0,62              | 0,99 | .... | .... |

Tabelle VII : Konzentration freier Aminosäuren im Plasma (mg/100 ml) von stoffwechselgesunden

Kindern : 1 - 3 Tage

(Die nicht aufgeführten Werte waren aus methodischen Gründen nicht exakt verwertbar)

| Nr. | Alter in<br>Tagen | Tau  | Thr  | Ser  | Glu  | Pro  | Gly  | Ala  | Cys  | Val  | Met  | I-Leu | Leu  | Tyr  | Phe  |
|-----|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| 1   | 4                 | 0,78 | 1,31 | 7,26 | 1,13 | .... | 2,25 | 1,44 | 1,21 | 1,67 | 0,43 | 0,54  | 1,01 | 1,62 | 0,75 |
| 2   | 4                 | 0,41 | 1,75 | 6,90 | 0,42 | 3,07 | 2,43 | 2,19 | 0,35 | 2,25 | 0,68 | 0,88  | 1,67 | 2,55 | 1,03 |
| 3   | 4                 | 0,63 | 1,54 | 6,17 | 0,40 | 2,43 | 2,16 | 2,05 | .... | 1,60 | 0,32 | 0,46  | 0,96 | 1,22 | 0,65 |
| 4   | 6                 | 0,69 | 1,45 | 6,64 | 0,97 | 3,51 | 2,09 | 2,73 | 0,85 | 2,32 | 0,55 | 1,00  | 2,07 | 2,33 | 1,04 |
| 5   | 14                | .... | 1,32 | 5,40 | 0,86 | 3,77 | 1,30 | .... | 1,32 | 2,79 | 0,41 | 0,96  | 1,54 | 1,69 | 0,86 |
| 6   | 14                | 0,46 | .... | .... | 0,90 | .... | 1,43 | .... | 1,54 | .... | 0,71 | 1,52  | .... | 2,15 | 1,54 |
| 7   | 5                 | 0,69 | 1,18 | 4,40 | 1,26 | 3,16 | 1,53 | 2,70 | 1,06 | 2,12 | 0,55 | 0,64  | 1,35 | 1,17 | 1,05 |
| 8   | 4                 | 0,66 | .... | .... | 0,72 | 3,47 | 2,27 | 2,88 | .... | 2,30 | 0,66 | ....  | 0,96 | 1,13 | 0,77 |
| 9   | 9                 | 0,81 | .... | 4,77 | 0,75 | 2,78 | .... | 2,47 | 0,91 | .... | .... | 0,54  | 1,19 | 0,76 | 0,61 |
| 10  | 6                 | 0,88 | 0,70 | 3,40 | 0,94 | 2,39 | 1,08 | 2,04 | 1,45 | 1,93 | 0,38 | 0,51  | 1,03 | .... | 0,61 |
| 11  | 13                | 0,57 | 0,91 | 3,80 | 0,52 | 3,39 | 1,30 | 2,03 | .... | 2,32 | 0,27 | 0,47  | 1,10 | 1,45 | 0,91 |
| 12  | 11                | .... | 1,74 | 4,66 | 0,58 | 3,30 | 1,01 | 2,08 | .... | .... | 0,62 | 0,81  | 1,42 | .... | 0,85 |
| 13  | 4                 | 0,80 | 0,95 | 5,35 | 0,42 | 2,26 | 2,09 | 1,69 | .... | .... | 0,44 | 0,56  | 1,08 | 0,96 | 0,77 |

Tabelle VIII : Konzentration freier Aminosäuren im Plasma (mg/100 ml) von stoffwechselgesunden Kindern : 4 - 14 Tage

(Die nicht aufgeführten Werte waren aus methodischen Gründen nicht exakt verwertbar)

| Nr. | Alter in<br>Tagen | Tau  | Thr  | Ser  | Glu  | Pro  | Gly  | Ala  | Cys  | Val  | Met  | I-Leu | Ieu  | Tyr  | Phe  |
|-----|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| 1   | 15                | 0,63 | 1,71 | 5,86 | 1,02 | 5,38 | 1,76 | 4,32 | .... | .... | 0,76 | 1,44  | 2,62 | .... | 1,87 |
| 2   | 15                | 0,47 | 2,78 | 7,67 | 1,50 | 3,95 | 2,15 | 5,36 | 0,93 | .... | .... | ....  | 3,51 | .... | .... |
| 3   | 22                | 1,08 | 2,57 | 7,68 | 0,88 | 4,23 | 2,25 | 4,85 | 0,76 | 3,81 | 0,71 | 1,19  | 2,16 | 2,25 | 1,03 |
| 4   | 26                | .... | 2,00 | 5,66 | 0,98 | 5,52 | 1,27 | 5,78 | 0,54 | 4,07 | 0,82 | 1,79  | 3,01 | 2,34 | 1,54 |
| 5   | 30                | 1,40 | 1,02 | 6,28 | 1,37 | 3,13 | 0,93 | 3,37 | 0,96 | 2,66 | 0,38 | 1,04  | 1,81 | 1,55 | 1,06 |
| 6   | 34                | 0,99 | 1,20 | 6,25 | 1,17 | 2,82 | 1,06 | .... | 0,99 | 1,94 | 0,36 | 1,30  | 2,35 | 1,25 | 1,01 |
| 7   | 40                | 0,63 | 1,85 | 5,96 | 1,06 | 3,21 | 1,75 | 5,70 | .... | 3,14 | 0,67 | 1,11  | 1,95 | 1,72 | 1,17 |
| 8   | 84                | 0,86 | 2,97 | 5,48 | 0,89 | 5,15 | 1,89 | 3,87 | .... | 2,60 | 0,57 | 1,02  | 1,77 | 1,44 | 1,33 |
| 9   | 24                | 0,90 | 1,65 | 5,16 | 1,86 | 3,73 | 1,51 | 4,50 | 0,34 | 3,74 | 0,55 | 0,88  | 1,86 | 1,34 | 1,23 |
| 10  | 34                | 1,20 | 1,52 | 6,61 | 1,24 | 4,01 | 1,19 | 3,55 | 1,39 | 2,69 | 0,51 | 1,23  | 2,26 | 1,87 | 1,21 |
| 11  | 35                | 0,70 | 1,10 | 4,36 | 1,96 | 2,59 | 0,93 | 3,25 | 1,02 | 1,89 | 0,29 | 0,72  | 1,45 | .... | .... |
| 12  | 41                | 1,36 | 1,16 | 4,55 | 1,75 | 3,44 | 1,45 | 3,71 | 0,55 | 2,30 | 0,57 | 0,78  | 1,46 | 1,67 | 1,16 |
| 13  | 27                | .... | 1,88 | .... | 0,79 | 5,04 | 1,23 | 4,15 | 0,72 | 3,10 | 0,78 | 1,22  | 2,12 | .... | 1,71 |
| 14  | 22                | 1,23 | 1,17 | 6,83 | 0,88 | .... | 1,84 | 3,30 | 0,99 | 1,69 | 0,38 | 0,69  | 1,47 | 1,22 | 0,83 |
| 15  | 18                | 0,88 | 2,03 | 6,88 | 1,32 | 5,44 | 1,99 | 5,65 | .... | .... | 0,81 | 1,46  | 3,08 | 2,38 | 1,60 |
| 16  | 25                | 0,75 | .... | .... | .... | .... | .... | .... | 0,80 | 1,69 | 0,52 | 0,66  | 1,41 | .... | .... |
| 17  | 21                | 0,75 | 1,67 | 5,45 | 1,05 | .... | 1,59 | 3,56 | 0,59 | 3,22 | 0,62 | 0,82  | 1,79 | 2,43 | 1,19 |

Tabelle IX : Konzentration freier Aminosäuren im Plasma (mg/100 ml) v. stoffwechselsges. Kindern:15-90 Tg.  
(Die nicht aufgeführten Werte waren aus methodischen Gründen nicht exakt verwertbar)

| Nr. | Alter in<br>Monaten | Tau  | Thr  | Ser  | Glu  | Pro  | Gly  | Ala  | Cys  | Val  | Met  | I-Leu | Leu  | Thyr | Phe  |
|-----|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| 1   | 8                   | 0,52 | .... | .... | .... | .... | 1,76 | .... | .... | .... | .... | ....  | .... | .... | .... |
| 2   | 7                   | 0,65 | 0,85 | 5,10 | .... | 2,26 | .... | .... | 0,90 | 2,97 | 0,32 | 1,16  | 1,92 | 1,85 | .... |
| 3   | 7                   | 0,58 | 1,47 | 5,88 | 0,80 | 3,13 | 1,41 | 3,49 | 1,11 | 3,60 | 0,28 | 0,73  | 1,47 | 1,44 | 1,29 |
| 4   | 8                   | .... | .... | .... | .... | .... | .... | 4,63 | .... | 1,98 | 0,40 | 0,83  | 1,58 | 1,28 | 1,39 |
| 5   | 8                   | .... | .... | .... | .... | .... | 1,24 | .... | 0,63 | .... | 0,42 | ....  | .... | .... | 1,17 |
| 6   | 9                   | 0,83 | 1,49 | 5,96 | 0,79 | 2,71 | 1,66 | 2,39 | .... | 3,19 | 0,41 | 1,08  | 1,91 | 1,23 | 1,19 |
| 7   | 11                  | 0,56 | 1,29 | 5,36 | 0,95 | 4,78 | 1,49 | 5,25 | .... | .... | 0,58 | ....  | .... | .... | 1,63 |
| 8   | 11                  | 0,75 | 1,32 | 5,13 | .... | 2,77 | .... | 3,66 | .... | 2,19 | 0,46 | ....  | 1,01 | .... | 1,17 |
| 9   | 11                  | 0,40 | 0,92 | 4,16 | 1,64 | 3,33 | .... | .... | .... | .... | .... | ....  | .... | .... | .... |
| 10  | 10                  | .... | 0,90 | 5,82 | 1,50 | 4,59 | 1,96 | 4,28 | .... | .... | 0,40 | 1,10  | 1,79 | 1,57 | 1,09 |
| 11  | 4                   | .... | 1,53 | 5,09 | 1,09 | 4,02 | 1,04 | 3,49 | 0,64 | 1,85 | 0,41 | 0,83  | 1,66 | 1,16 | .... |
| 12  | 6                   | 0,52 | 1,15 | 4,60 | 0,83 | 3,75 | 1,02 | 3,71 | 0,60 | 2,86 | 0,27 | 0,80  | 1,36 | .... | .... |
| 13  | 11                  | .... | 0,96 | 4,58 | .... | 2,87 | 1,84 | 2,69 | 0,86 | 2,51 | 0,23 | 0,61  | 1,16 | 1,23 | 0,96 |
| 14  | 9                   | .... | .... | .... | 1,98 | .... | .... | 5,64 | 1,41 | 3,03 | 0,44 | 1,23  | 1,99 | 1,58 | 1,09 |

Tabelle X : Konzentration freier Aminosäuren im Plasma (mg/100 ml) stoffwechselgesunder Kinder :

4 - 12 Monate

(Die nicht aufgeführten Werte waren aus methodischen Gründen nicht exakt verwertbar)

| Nr. | Alter in Jahren | Tau  | Thr  | Ser  | Glu  | Pro  | Gly  | Ala  | Cys  | Val  | Met  | I-Ieu | Leu  | Tyr  | Phe  |
|-----|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| 1   | 1               | .... | 0,99 | 4,50 | 0,48 | .... | 1,95 | .... | 0,75 | 2,10 | 0,40 | 0,73  | 1,31 | 1,05 | .... |
| 2   | 2               | 0,55 | 1,13 | 5,47 | 0,85 | 2,76 | 2,34 | 4,68 | .... | .... | 0,36 | 0,75  | 1,36 | 0,70 | 0,79 |
| 3   | 1               | 0,88 | 1,99 | 6,38 | 1,21 | 4,02 | 2,47 | 4,54 | .... | 2,47 | 0,51 | 0,92  | 1,41 | 1,15 | 0,93 |
| 4   | 3               | 0,63 | 0,89 | 4,75 | 0,99 | 3,38 | 2,12 | 3,38 | .... | 2,28 | 0,26 | 0,66  | 0,94 | 0,60 | .... |
| 5   | 4               | 0,58 | 1,09 | 5,58 | 0,57 | 3,71 | 1,86 | 3,58 | .... | 2,14 | 0,35 | 0,54  | 1,02 | 0,98 | 0,77 |
| 6   | 5               | 0,76 | 0,90 | 5,83 | 0,62 | 2,75 | 1,97 | 4,31 | 0,83 | 2,30 | 0,35 | 0,62  | 1,08 | 1,03 | 0,78 |
| 7   | 5               | 0,47 | .... | 5,83 | .... | 3,13 | .... | 5,35 | 0,96 | 1,56 | 0,48 | 0,77  | 1,33 | 1,11 | .... |
| 8   | 5               | 0,59 | 0,85 | .... | .... | 2,44 | 1,51 | 2,91 | 1,00 | 1,89 | .... | ....  | .... | 0,65 | 0,73 |
| 9   | 4               | 0,48 | 1,60 | .... | 0,64 | 2,07 | 1,72 | 3,73 | 0,46 | .... | 0,28 | 0,42  | .... | .... | 0,76 |
| 10  | 4               | 0,56 | .... | .... | .... | .... | .... | .... | .... | .... | 0,33 | ....  | .... | .... | .... |
| 11  | 1               | 0,52 | .... | 4,68 | 0,80 | 2,75 | .... | 3,29 | 0,50 | 1,74 | 0,30 | 0,61  | 1,09 | 0,83 | 0,83 |
| 12  | 3               | 0,50 | 0,78 | 4,89 | 0,90 | 3,42 | 1,37 | 4,41 | .... | 1,78 | 0,22 | 0,55  | 0,99 | 0,65 | 0,73 |

Tabelle XI : Konzentration freier Aminosäuren im Plasma (mg/100 ml) von stoffwechselgesunden Kindern :

1 - 5 Jahre

(Die nicht aufgeführten Werte waren aus methodischen Gründen nicht exakt verwertbar)

| Nr. | Alter in Jahren | Tau  | Thr  | Ser  | Glu  | Pro  | Gly  | Ala  | Cys  | Val  | Met  | I-Leu | Ieu  | Tyr  | Phe  |
|-----|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| 1   | 6               | 0,72 | 1,32 | 5,30 | 0,31 | 2,51 | 1,61 | 4,80 | 0,88 | 3,28 | 0,38 | 0,94  | 1,66 | 1,36 | 1,01 |
| 2   | 7               | 0,72 | 1,22 | 5,70 | 0,31 | 3,55 | 2,01 | 3,38 | 1,28 | 2,34 | 0,32 | 0,63  | 1,25 | 0,99 | 0,77 |
| 3   | 7               | 0,59 | 0,82 | 4,31 | 0,40 | 4,08 | 1,01 | 2,81 | .... | .... | 0,41 | ....  | .... | .... | .... |
| 4   | 8               | 0,75 | 0,89 | 4,36 | 0,24 | 2,04 | 1,42 | 3,20 | .... | .... | 0,34 | 0,52  | 0,97 | 0,94 | 0,77 |
| 5   | 8               | 0,73 | 0,64 | 4,61 | 0,31 | 1,76 | 1,07 | 1,83 | 0,98 | 3,23 | 0,34 | 0,91  | 1,66 | 0,97 | 0,92 |
| 6   | 8               | 0,78 | 1,31 | 5,55 | 0,45 | 3,33 | 2,30 | 3,43 | .... | 2,91 | 0,28 | 0,76  | 1,46 | 1,00 | 0,96 |
| 7   | 7               | 0,72 | 1,24 | 6,42 | 0,50 | 2,43 | 4,91 | .... | 2,94 | 0,39 | 0,94 | 1,74  | 1,29 | 1,29 | 0,95 |
| 8   | 11              | 0,59 | 1,60 | 5,99 | 0,52 | 3,38 | 1,82 | 4,27 | .... | 2,97 | 0,36 | 0,86  | 1,39 | 0,74 | 0,64 |
| 9   | 11              | .... | 1,50 | .... | 0,51 | .... | .... | 4,12 | .... | 3,86 | 0,57 | ....  | 2,31 | 1,21 | 1,00 |
| 10  | 12              | 0,67 | 0,83 | 4,19 | 0,44 | 2,75 | 1,17 | 1,99 | .... | 2,29 | 0,36 | 0,83  | 1,46 | 1,00 | 0,67 |
| 11  | 12              | 0,88 | 1,50 | 6,71 | 0,51 | 4,03 | 2,19 | 3,12 | .... | 3,11 | 0,49 | 1,06  | 1,85 | 1,67 | 1,25 |
| 12  | 13              | 0,58 | 0,70 | 4,10 | 0,38 | .... | 1,19 | .... | 1,16 | .... | 0,22 | 0,56  | 0,96 | .... | .... |
| 13  | 9               | 0,86 | .... | .... | .... | .... | .... | .... | .... | 2,18 | .... | ....  | .... | .... | .... |
| 14  | 10              | 0,76 | 0,92 | 4,96 | 0,22 | 2,89 | 1,35 | 2,73 | 0,82 | 2,20 | 0,11 | 0,53  | 1,03 | 1,05 | 0,57 |

Tabelle XII : Konzentration freier Aminosäuren im Plasma (mg/100 ml) von stoffwechselgesunden

Kindern : 6 - 14 Jahre

(Die nicht aufgeführten Werte waren aus methodischen Gründen nicht exakt verwertbar)

| Nr. | Gew.<br>(g) | Tau                       | Thr  | Ser  | Glu  | Pro  | Gly  | Ala  | Cys  | Val  | Met  | I-Leu | Leu  | Tyr  | Phe  |
|-----|-------------|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| 1   | 2040        | ....                      | 1,21 | .... | 0,63 | 3,75 | 2,28 | 2,52 | 0,87 | 1,40 | 0,38 | 0,46  | 0,80 | 2,22 | 0,91 |
| 2   | 2450        | 1,93                      | 1,41 | 2,54 | 0,72 | 2,39 | 1,48 | .... | 0,91 | 0,45 | .... | 0,34  | .... | 1,31 | 0,70 |
| 3   | 2240        | 2,71                      | 3,59 | 6,15 | 1,24 | 3,04 | .... | 3,79 | 0,81 | 1,25 | 0,51 | 0,62  | 1,03 | .... | .... |
| 4   | 2450        | 2,85                      | 2,54 | 5,12 | 1,39 | 2,60 | 1,73 | 4,75 | 1,25 | 1,79 | 0,37 | 0,68  | 1,03 | .... | 1,00 |
| 5   | 2150        | 2,49                      | 3,78 | 5,93 | 2,67 | .... | 2,41 | .... | 0,84 | .... | 0,59 | 1,21  | .... | 1,77 | .... |
| 6   | 1410        | 3,69                      | 2,00 | 4,38 | 1,69 | .... | 1,70 | 3,22 | 0,79 | 1,54 | 0,35 | 0,78  | 1,36 | 0,73 | 0,82 |
| 7   | 1450        | ← keine Auftrennung ----> |      |      |      |      | 1,63 | 2,83 | 0,48 | .... | 0,47 | 1,10  | 1,66 | 1,48 | 1,65 |
| 8   | 1790        | 3,89                      | .... | 5,00 | .... | .... | 2,40 | 4,69 | .... | 1,33 | 0,34 | 1,24  | 2,09 | 1,14 | 0,94 |
| 9   | 1850        | 2,99                      | 3,52 | 5,28 | 2,51 | 2,55 | 2,81 | .... | 0,89 | 2,17 | .... | 1,12  | 1,17 | 1,30 | 1,22 |
| 10  | 940         | ....                      | 1,55 | 3,34 | 1,13 | 2,74 | 1,54 | 2,09 | .... | 1,16 | 0,44 | 0,42  | 1,12 | .... | 0,86 |
| 11  | 2060        | 1,38                      | 2,37 | 3,99 | 0,42 | 2,66 | 2,14 | 3,53 | 0,41 | 1,05 | 0,59 | 0,64  | 0,93 | 1,49 | 0,96 |
| 12  | 1670        | ....                      | 0,39 | 2,55 | .... | 2,99 | 1,11 | .... | 0,39 | .... | 0,29 | 0,36  | 0,37 | 1,44 | .... |
| 13  | 980         | 1,56                      | .... | .... | 0,44 | 2,23 | .... | .... | 0,48 | 0,46 | 0,36 | ....  | 0,47 | 1,16 | 0,53 |

Tabelle XIII : Konzentration freier Aminosäuren im Plasma (mg/100 ml) von stoffwechselgesunden

Frühgeborenen : < 1 Tag

(Die nicht aufgeführten Werte waren aus methodischen Gründen nicht exakt verwertbar)

| Nr. | Alter in<br>Tagen | Gew.<br>(g) | Tau  | Thr  | Ser* | Glu  | Pro  | Gly  | Ala  | Cys  | Val  | Met  | I-Leu | Leu  | Tyr  | Phe  |
|-----|-------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| 1   | 2                 | 1790        | 0,55 | 0,96 | 6,26 | 0,77 | 2,18 | 1,70 | 1,70 | 0,57 | 0,97 | 0,38 | 0,39  | 0,90 | 2,32 | 0,65 |
| 2   | 1                 | 1570        | 0,54 | 1,14 | 6,32 | 0,57 | 3,00 | 2,70 | 2,07 | .... | .... | 0,38 | 0,33  | .... | 3,26 | 0,83 |
| 3   | 2                 | 1550        | 1,11 | 1,47 | 7,24 | 0,30 | 3,27 | 2,88 | 2,80 | .... | 2,08 | 0,64 | 0,74  | 1,45 | .... | 1,17 |
| 4   | 2                 | 1530        | 1,12 | 1,59 | 5,03 | .... | 2,95 | 2,92 | 2,01 | .... | 2,04 | 0,56 | 0,78  | .... | .... | 0,90 |
| 5   | 1                 | 1290        | 1,03 | 1,49 | 5,18 | .... | 2,35 | 2,67 | 2,24 | 0,58 | 2,02 | 0,54 | 0,50  | 1,29 | .... | 1,07 |
| 6   | 3                 | 2200        | 1,17 | 0,92 | .... | 2,01 | 2,78 | 1,71 | 1,67 | 0,60 | 1,84 | 0,42 | 0,52  | 1,06 | 2,00 | 0,97 |
| 7   | 2                 | 1910        | 0,89 | 1,41 | 5,66 | 2,33 | 3,13 | 2,06 | 1,69 | 0,60 | 1,61 | 0,51 | 0,56  | 1,00 | 2,49 | 1,16 |
| 8   | 1                 | 1410        | 1,00 | .... | 5,45 | 3,49 | 2,66 | 2,45 | 1,53 | 0,65 | 1,20 | 0,46 | 0,50  | 0,87 | 1,85 | 0,93 |
| 9   | 2                 | 1950        | 0,77 | 0,91 | 6,59 | 0,54 | 2,41 | 2,26 | 1,54 | 0,84 | 0,85 | 0,40 | 0,48  | 0,94 | 1,29 | 0,68 |
| 10  | 3                 | 1910        | 0,89 | .... | .... | 1,39 | 2,61 | 2,64 | 2,06 | 0,52 | .... | 0,40 | 0,60  | 1,17 | 2,92 | 0,91 |

Tabelle XIV : Konzentration freier Aminosäuren im Plasma (mg/100 ml) von stoffwechselgesunden Früh-  
geborenen : 1 - 3 Tage

(Die nicht aufgeführten Werte waren aus methodischen Gründen nicht exakt verwertbar)

\* + Glu-, Asp-NH<sub>2</sub>

| Nr. | Alter in<br>Tagen | Gew.<br>(g) | Tau  | Thr  | Ser* | Glu  | Pro  | Gly  | Ala  | Cys  | Val  | Met  | I-Leu | Leu  | Tyr  | Phe  |
|-----|-------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| 1   | 12                |             | .... | 1,64 | 4,77 | .... | 2,50 | 1,77 | 2,34 | 1,17 | .... | 0,41 | 0,46  | 0,87 | 1,59 | 0,85 |
| 2   | 14                | 1400        | 0,72 | 1,73 | 4,08 | 0,80 | 2,60 | 1,64 | 2,57 | 0,90 | 1,72 | 0,26 | 0,82  | 1,67 | 1,11 | 0,88 |
| 3   | 4                 | 1630        | 1,02 | 1,66 | 6,53 | .... | 2,71 | 2,14 | 2,16 | 1,20 | 1,79 | 0,42 | 0,56  | 1,13 | .... | 0,83 |
| 4   | 6                 | 1660        | 0,98 | 1,64 | 5,23 | 1,14 | .... | .... | .... | .... | .... | .... | ....  | .... | .... | .... |
| 5   | 14                | 2210        | .... | 1,39 | 3,97 | 0,75 | .... | 1,27 | 1,94 | 1,00 | 1,41 | .... | 0,54  | 1,10 | 1,24 | 0,75 |
| 6   | 5                 | 2000        | 0,96 | 1,03 | 5,31 | 1,08 | 2,32 | 1,47 | 2,48 | 1,06 | .... | 0,27 | 0,27  | 0,84 | 1,02 | .... |
| 7   | 4                 | 2090        | 1,60 | .... | 6,41 | 0,84 | 3,16 | .... | 1,97 | 1,86 | 2,12 | .... | 0,73  | .... | .... | .... |
| 8   | 5                 | 2000        | 0,77 | 1,30 | 5,74 | 0,73 | 3,57 | 1,92 | .... | 1,05 | 1,95 | 0,39 | 0,50  | 1,15 | 1,09 | .... |
| 9   | 5                 | 2070        | 0,81 | .... | 5,62 | 0,69 | 2,43 | 1,76 | 1,77 | 0,83 | 1,94 | 0,37 | 0,40  | 0,91 | 3,32 | 0,85 |
| 10  | 5                 | 1970        | .... | .... | 3,49 | .... | 2,26 | .... | .... | .... | .... | .... | 0,27  | .... | .... | 0,54 |
| 11  | 9                 | 1640        | 1,06 | 2,00 | 4,61 | .... | 2,60 | 2,24 | 1,55 | .... | 1,78 | 0,25 | 0,61  | 1,43 | 0,90 | 0,71 |
| 12  | 8                 | 2210        | 1,12 | 1,38 | 4,38 | 0,66 | 2,60 | 1,27 | 1,80 | 0,72 | 1,37 | 0,25 | 0,33  | 0,79 | 2,90 | 0,51 |

Tabelle XV : Konzentration freier Aminosäuren im Plasma (mg/100 ml) von stoffwechselgesunden Früh-  
geborenen : 4 - 14 Tage

(Die nicht aufgeführten Werte waren aus methodischen Gründen nicht exakt verwertbar)  
\* + Glu-, Asp-NH<sub>2</sub>

| Nr. | Alter in Gew.<br>Tagen (g) | Tau  | Thr  | Ser* | Glu  | Pro  | Gly  | Ala  | Cys  | Val  | Met  | I-Leu | Leu  | Tyr  | Phe  |
|-----|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| 1   | 38                         | 1840 | 0,89 | .... | 1,09 | .... | 1,47 | .... | .... | .... | 0,63 | 0,92  | 1,66 | 1,84 | 0,91 |
| 2   | 28                         | 1850 | 0,44 | 1,63 | .... | 2,44 | 1,44 | 1,68 | 0,84 | 1,77 | 0,17 | ....  | 0,79 | 1,21 | 0,36 |
| 3   | 34                         | 2060 | 1,19 | 2,28 | 5,46 | 1,57 | .... | 3,46 | 0,49 | .... | 0,80 | ....  | .... | .... | .... |
| 4   | 35                         | 2280 | 0,93 | 1,96 | 3,79 | 1,98 | 1,53 | 3,17 | .... | 2,56 | 0,63 | 0,93  | 1,64 | 1,89 | 1,60 |
| 5   | 24                         | 2250 | 0,71 | 0,84 | 3,66 | 0,76 | 0,94 | 1,25 | .... | .... | .... | ....  | .... | .... | .... |
| 6   | 28                         | 2550 | .... | 1,63 | .... | 0,78 | 2,26 | .... | 0,43 | 1,61 | .... | 0,38  | .... | 0,70 | .... |
| 7   | 25                         | 2160 | 0,87 | 2,25 | 4,40 | 1,44 | 3,82 | 1,60 | 3,50 | .... | .... | 1,12  | 1,89 | .... | 1,44 |
| 8   | 17                         | 2200 | 0,77 | .... | 3,16 | 0,89 | .... | 0,83 | 1,41 | 0,84 | 0,26 | 0,37  | 0,69 | 0,67 | 0,41 |
| 9   | 30                         | 2150 | 0,45 | 2,54 | 3,82 | 1,05 | 4,36 | 0,71 | 2,52 | 0,61 | 1,22 | 0,31  | 0,67 | 1,12 | 1,12 |
| 10  | 30                         | 2550 | 0,91 | 1,10 | 3,45 | 0,96 | 3,41 | 1,15 | 2,95 | 0,92 | 1,56 | 0,29  | 0,81 | 1,57 | 1,08 |
| 11  | 30                         | 1600 | 0,96 | 2,19 | 2,84 | 0,68 | 2,74 | 1,01 | 1,55 | 0,85 | 1,10 | 0,26  | 0,49 | 0,80 | 0,89 |
| 12  | 27                         | 1800 | 0,72 | 1,23 | 4,81 | 1,23 | 3,11 | 1,95 | 3,95 | 1,16 | 1,75 | 0,31  | 0,63 | 1,40 | 0,79 |
| 13  | 26                         | 1790 | 0,79 | 1,34 | 4,16 | .... | 2,62 | 1,25 | 1,66 | 0,68 | 1,19 | 0,27  | 0,59 | 1,05 | 1,52 |
| 14  | 30                         | 2130 | 1,17 | 1,04 | 5,82 | .... | 2,48 | 1,58 | 2,10 | .... | 1,52 | 0,37  | 0,45 | 1,03 | 0,74 |

Tabelle XVI : Konzentration freier Aminosäuren im Plasma (mg/100 ml) von stoffwechselgesunden Früh-  
geborenen : 15 - 40 Tage

(Die nicht aufgeführten Werte waren aus methodischen Gründen nicht exakt verwertbar)

\* + Glu-, Asp-NH<sub>2</sub>

|               | Carlsson<br>(17) | Brinkman<br>(24)  | Evered<br>(28)    | Stein und<br>Moore (104) | eigene Best.<br>(6 - 14 Jahre) |
|---------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Thaurin       | 0,52 (0,49-0,77) | 0,44 (0,57-1,73)  | 0,77 (0,34-1,24)  | 0,55 (0,41-0,82)         | 0,71 ± 0,09                    |
| Threonin      | 1,57 (1,27-1,25) | 1,94 (1,22-2,93)  | 1,43 (1,15-1,92)  | 1,39 (1,21-1,72)         | 1,34 ± 0,41                    |
| Serin         | 1,54 (1,39-1,72) | 1,12 (0,63-2,03)  | 5,14 (4,73-5,82)* | 1,12 (1,01-1,25)         | 5,19 ± 0,83*                   |
| Glutamin      | -----            | 8,30 (6,07-10,15) | -----             | -----                    | -----                          |
| Glutaminsäure | 0,52 (0,46-0,63) | 0,86 (0,29-1,73)  | 0,94 (0,77-1,24)  | 0,76 (0,50-1,15)         | 0,39 ± 0,11                    |
| Prolin        | 2,21 (1,36-2,06) | 2,72 (1,23-5,14)  | 1,95 (1,53-2,67)  | 2,36 (1,84-3,24)         | 2,11 ± 0,79                    |
| Glycin        | 1,13 (2,16-4,33) | 1,74 (1,03-3,66)  | 1,47 (1,15-1,92)  | 1,54 (1,34-1,73)         | 1,63 ± 0,50                    |
| Alanin        | 2,15 (1,87-2,35) | 2,07 (2,22-4,47)  | 2,90 (2,40-3,38)  | 3,41 (3,01-3,73)         | 3,39 ± 0,99                    |
| Cystin        | -----            | 1,77 (1,15-3,37)  | 0,85 (0,81-1,31)  | 1,14 (1,03-1,30)         | 1,02 ± 0,66                    |
| Valin         | -----            | 1,39 (1,36-2,66)  | 2,30 (1,93-2,52)  | 2,83 (2,37-3,71)         | 2,84 ± 0,54                    |
| Methionin     | 0,34 (0,31-0,37) | 0,32 (0,23-0,39)  | 0,40 (0,22-0,59)  | 0,38 (0,33-0,43)         | 0,35 ± 0,11                    |
| Iso-Leucin    | 3,74 (0,62-0,73) | 0,71 (0,46-1,15)  | 0,90 (0,72-1,11)  | 0,89 (0,69-1,28)         | 0,77 ± 0,11                    |
| Leucin        | 1,32 (1,07-1,42) | 1,32 (0,93-1,78)  | 1,34 (1,10-1,43)  | 1,69 (1,42-2,30)         | 1,47 ± 0,40                    |
| Tyrosin       | 0,77 (0,71-0,86) | 0,91 (0,65-1,13)  | 0,97 (0,87-1,11)  | 1,03 (0,81-1,45)         | 1,11 ± 0,25                    |
| Phenylalanin  | 0,73 (0,77-0,80) | 0,95 (0,63-1,92)  | 0,77 (0,67-0,82)  | 0,84 (0,69-0,99)         | 0,86 ± 0,36                    |

Tabelle 5714 : Konzentration freier Aminosäuren im Plasma gesunder Erwachsener (Angaben in mg/100 ml);

Literaturangaben im Vergleich zu eigenen Werten der 6 - 14-Jährigen

\* Serin + Asparagin enthält wahrscheinlich zum Teil noch Glutamin

Herrn Prof. Dr. med. F. Linneweh  
danke ich für die freundliche Über-  
lassung des Themas und die gewährte  
Arbeitsmöglichkeit in der Universi-  
tätskinderklinik.

Für die methodische Anleitung und  
weitere Unterstützung danke ich  
Herrn Prof. Dr. med. W. Barthelmai.

## Lebenslauf

Am 3. Februar 1943 wurde ich als Sohn des kaufm. Angestellten Ernst Schumacher und seiner Ehefrau Lilli, geb. Mankel in Wiesbaden geboren.

Zur Volksschule ging ich in Usingen im Taunus und Bad Homburg v.d. H. Dort besuchte ich das Kaiser-Friedrich-Gymnasium, wo ich im Februar 1962 die Reifeprüfung bestand.

Nach Ableistung meines zweijährigen Wehrdienstes begann ich im April 1964 an der Philipps-Universität Marburg das Medizinstudium. Im Juli 1970 bestand ich dort das medizinische Staatsexamen.

Seit 1964 bin ich verheiratet und habe eine jetzt siebenjährige Tochter.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg und an der Chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Korbach, wo ich z.Zt. als Assistenzarzt tätig bin.

Meine akademischen Lehrer während des Medizinstudiums  
in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Berendes, Bommer, Brück, Buchholz, Dimroth,  
Dittrich, Dölle, Drawert, Exner, Friederich, Ganz, Gedigk,  
Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Herrmann,  
Heuser, Hildebrandt, Hort, Jacob, Karlson, Knauf, Koransky,  
Korb, Linneweh, Löhr, Mann, Martini, du Mesnil de Rochemont,  
Nocke, Petry, Pots, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schirren,  
Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmitz-Moormann, Schrappe,  
Seidel, Siegert, Siess, Straub, Streicher, Walcher, Wendt,  
Zilliken.





